

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

L'IMPACT DES TROUBLES DE L'HUMEUR ET DES TROUBLES ANXIEUX SUR
LA SENSIBILITÉ DE CERTAINES MÉTHODES D'INVESTIGATION DE
L'ISCHÉMIE MYOCARDIAQUE, AINSI QUE SUR LA MORBIDITÉ
CARDIOVASCULAIRE ET LA MORTALITÉ GÉNÉRALE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
ROXANNE PELLETIER

SEPTEMBRE 2011

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je me considère privilégiée d'être entourée de personnes aussi merveilleuses que toutes celles à qui je pense actuellement et qui se reconnaîtront en lisant ce passage. Nous possédons tous de grandes forces en nous et personnellement, ces forces ont été mises à profit grâce au soutien énorme et à l'énergie positive que m'ont généreusement procurés les personnes que j'aime et qui m'aiment.

Je tiens tout d'abord à remercier du plus profond de mon cœur mes directeurs de thèse Kim Lavoie et Simon Bacon. Kim, tu m'as accueillie dans ton équipe et tu m'as fait confiance dès le départ. Tu m'as prise sous ton aile, tu m'as guidée et tu m'as fourni l'aide et les ressources humaines, matérielles et intellectuelles qui m'ont permis de faire ma place dans le milieu de la recherche et de réaliser mes objectifs professionnels et personnels. Ton apport scientifique mais également personnel et amical dans les moments de joie, de voyage, de maladie, de découragement et de maternité (ouf, il s'en est passé des choses en six ans !) m'ont permis d'arriver où je suis actuellement et je t'en serai toujours reconnaissante. Simon, thank you for having been the co-director you have been for me. I will always be grateful to you for having welcomed me in your team, for your trust in me, your availability, your precious advice, your reality check heehee, and your infinite scientific brightness! Thank you for having shared with me your resources and knowledge, and for all the fabulous opportunities you gave me. You have been present in some so important moments, of joy, sickness, travel, and even maternity, in my life and I deeply thank you.

Je tiens à remercier les nombreuses personnes ayant généreusement accepté de prendre part aux études présentées dans cette thèse. Sans la participation et l'ouverture de ces gens, rien de ce qui suit n'aurait été possible. Je veux également remercier très sincèrement Dr André Arsenault pour ses idées et son infinie dévotion à la science... et à la philosophie, hihi ! Dr Arsenault, merci également de votre très grande générosité et

de vos précieux conseils. Je tiens aussi à dire un merci tout spécial à Bernard Meloche et Lynn Jolicoeur, deux technologues mais surtout deux personnes tellement généreuses, humaines et drôles qu'il fait toujours bon de côtoyer. Vous vous êtes toujours montrés disponibles et vous m'avez été d'une grande aide à plusieurs moments au cours de ces années, merci! Je veux également remercier Philippe et Jennifer, deux collègues ayant été présents à différents moments durant les six dernières années et avec qui les discussions et la camaraderie ont rendu mon cheminement plus heureux, plus stimulant et moins solitaire! Aussi, un merci tout spécial à Virginie Favre, Robin Jolivet, Maripier Adam et Marie-Claude Poirier pour leur aide inestimable dans ce projet de recherche. Sans votre apport et vos belles personnalités, mes moments de découragement auraient sans doute été plus nombreux, tout comme mes années d'études!!

Je veux aussi remercier mes amies si chères, Anne, Marie-Élaine, Émilie, Virginie, Penny et Stéphanie pour vos encouragements, votre présence et votre compréhension lorsque j'étais moins disponible. Je vous aime et vous remercie d'être dans ma vie. Un merci tout spécial à ma grande, très grande amie Catherine, Catharina! Les mots me manquent pour t'exprimer ma gratitude. Ton soutien, tes conseils, ta présence, ton écoute (et tes commentaires de matante, hihi) m'ont valu tout l'or du monde durant les dernières années. Tu m'as éclairée à maintes reprises mais aussi divertie! À mon tour de te dire que tu as été un rayon de soleil dans plusieurs de mes journées. Je t'aime énormément et je ne me passerais plus de toi. Merci!

Je ne pourrai jamais avoir les mots assez forts pour décrire tout l'amour et la gratitude que je ressens envers ma merveilleuse famille. Merci mon cher petit frère de ta personnalité si divertissante et de ton soutien. Merci des beaux moments et de la complicité que nous avons partagés. Je t'aime. Maman, il y a bien des moments desquels je serais sortie pas mal éméchée sans ta présence. Tu m'aimes inconditionnellement et tu m'as toujours encouragée et fait confiance. Tu m'as permis de trouver les forces nécessaires à la traversée de cette étape de vie et je tiens à te dire combien ta merveilleuse personnalité, ta joie de vivre et ton émerveillement face à la vie m'inspire. Merci! Papa, tu es si fort et si vaillant. Ta présence, tes conseils et ta

bienveillance à mon égard se sont imprégnés en moi durant mon parcours universitaire et m'ont souvent permis de me raccrocher à mes objectifs et de trouver les ressources nécessaires en moi, mais aussi à travers ton amour. Maman et toi êtes des parents présents, toujours disponibles et surtout aimants. Je ne serais pas aussi heureuse aujourd'hui sans votre présence et votre amour inconditionnels. Merci! À ma chère grande sœur, ma source inépuisable de soutien et de ressources, la meilleure amie que j'aurai eu, un merci infini. Stéphanie, ta loyauté, ta présence, ta brillance d'esprit, ton amour, ta confiance en moi, tes conseils, nos infinies discussions et j'en passe, m'ont permis de ventiler, de me vider le cœur, de retrouver confiance en moi dans les moments difficiles et de tenir le coup durant ces années. Tu m'as permis de ne pas flancher pendant les tempêtes professionnelles mais surtout personnelles. Je ne pourrais jamais plus me passer de ma grande sœur, ma confidente. Je t'aime et te remercie d'être la personne aussi merveilleuse que tu es.

François... je ne sais pas si les mots justes existent pour te dire ce que je voudrais te dire. Je te remercie de partager ta vie avec moi. Merci d'avoir été présent à tous les moments durant ce si long parcours et d'avoir eu la patience de me soutenir, de m'encourager et surtout, d'avoir eu la grande générosité d'ajuster tes projets de vie afin de me permettre de mener à terme ce doctorat. Tu as été avec moi contre vents et marées mais aussi dans les moments de joie et tu m'as donné ce dont j'avais besoin sans compter. Tu as toujours cru en moi. Ton humour et ta folie ont ensoleillé toutes ces années et égalaient encore toutes les journées que j'ai le bonheur de passer à tes côtés. Voilà une autre étape de passée dans notre belle vie et je me réjouis déjà à l'idée d'en amorcer une nouvelle avec toi. Je t'aime! Merci du plus profond de mon cœur.

Marianne, ma mini-cocotte, ma belle amour, ma vie! Merci d'avoir été un bébé aussi facile! Merci d'être la petite fille aussi heureuse, enjouée, souriante et aimante que tu es. L'amour que tu portes à ta maman et tes beaux sourires font que j'ai envie de me lever chaque matin et m'ont procuré la motivation nécessaire à la poursuite de mes études. Ta naissance a été un cadeau de la vie et ta présence m'a aidé à terminer ces études dans une ambiance d'amour et de câlins! Merci ma belle cocotte, je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	xi
RÉSUMÉ	xii
CONTRIBUTION DES AUTEUR(E)S AUX PROJETS ET ARTICLES SCIENTIFIQUES	xvi
CHAPITRE I	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	2
RECENSION DES ÉCRITS	4
1.1 Description des MCV.....	4
1.1.1 Prévalence et coûts des MCV	4
1.1.2 Définition des MCV	5
1.1.3 Facteurs de risque des MCV	7
1.1.4 Facteurs de risque psychosociaux des MCV.....	8
1.2 Association entre les troubles de l'humeur et les MCV.....	8
1.2.1 Définition des troubles de l'humeur.....	8
1.2.2 Les troubles de l'humeur et les MCV	9
1.2.3 Signification clinique du lien entre les troubles l'humeur et les MCV.....	10
1.3 Association entre les troubles anxieux et les MCV	15
1.3.1 Définition des troubles anxieux	16
1.3.2 Les troubles anxieux et les MCV	17
1.3.3 Signification clinique du lien entre les troubles anxieux et les MCV.....	18
1.3.4 Résumé.....	27
1.3.5 Résumé général et études négatives.....	28

1.4	Mécanismes unissant les troubles psychiatriques et les MCV	29
1.4.1	Mécanismes comportementaux liés à la dépression	29
1.4.2	Mécanismes comportementaux liés à l'anxiété	31
1.4.3	Mécanismes physiologiques liés à la dépression	33
1.4.4	Mécanismes physiologiques liés à l'anxiété	36
1.5	Conséquences associées à la forte prévalence des troubles psychiatriques en contexte médical	38
1.5.1	Augmentation de la détresse psychologique et coûts associés.....	38
1.5.2	Conséquences associées aux examens diagnostiques et de dépistage des MCV	40
1.6	Limites des études antérieures	43
1.7	Objectifs et hypothèses de la présente thèse	46

CHAPITRE II		
	PRÉCISIONS MÉTHODOLOGIQUES	49
2.1	Contexte méthodologique	50
2.2	Complément méthodologique relatif à l'étude DECADE	54
2.3	Organigramme représentant le cheminement des participants à travers l'étude...	56

CHAPITRE III		
PREMIER ARTICLE: THE IMPACT OF ANXIETY DISORDERS ON ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ISCHEMIA AND EXERCISE STRESS TEST PERFORMANCE		57
3.1	Page titre	58
3.2	Résumé anglais	59
3.3	Introduction	60
3.4	Patients and methods	60
3.4.1	Participants	60
3.4.2	Procedure	60
3.4.3	Ischemia assessment.....	61

3.4.4	Data reduction and statistical analyses.....	62
3.5	Results	62
3.5.1	Stress test analyses	62
3.5.2	Myocardial ischemia analyses	63
3.6	Discussion	63
3.7	References	69

CHAPITRE IV

DEUXIÈME ARTICLE: THE RELATIVE IMPACT OF DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS ON MORTALITY AND MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS: RESULTS FROM THE DECADE STUDY (DEPRESSION EFFECTS ON CORONARY ARTERY DISEASE EVENTS)		80
4.1	Page titre	81
4.2	Abbreviations list	82
4.3	Résumé anglais	83
4.4	Introduction	85
4.5	Methods	87
4.5.1	Participants	87
4.5.2	Procedure	87
4.5.3	Baseline assessment of myocardial ischemia	88
4.5.4	Baseline assessment of risk factors	88
4.5.5	Baseline psychiatric assessment.....	88
4.5.6	Follow-up events.....	89
4.6	Data reduction and statistical analyses.....	89
4.7	Results	90
4.7.1	Sociodemographic and clinical characteristics	90
4.7.2	All-cause mortality analyses	91
4.7.3	MACE analyses	92
4.8	Discussion	92
4.9	Conclusion	97

4.10 References	109
CHAPITRE V	
DISCUSSION GÉNÉRALE	114
5.1 Section 1 : Retour sur les résultats, interprétations et discussion	114
5.1.1 Résumé des études présentées.....	114
5.2 Section 2: Implications cliniques des résultats	120
5.3 Section 3: Transfert des connaissances	122
5.3.1 Transfert des connaissances auprès du corps médical	122
5.3.2 Transfert des connaissances auprès des patients	124
5.4 Section 4: Considérations méthodologiques et directions futures	125
5.4.1 Limites et forces des études	125
5.4.2 Références et traitements psychologiques en contexte médical	128
5.4.3 Pistes de recherche	133
CONCLUSION	135
ANNEXE A	
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PROJET DECADE	137
ANNEXE B	
ARTICLE PUBLIÉ DANS <i>PSYCHOSOMATIC MEDICINE</i> : ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL DEPRESSION AND ENDOTHELIAL FUNCTION MEASURED BY FOREARM HYPEREMIC REACTIVITY	143
ANNEXE C	
ARTICLE PUBLIÉ DANS <i>PSYCHOPHYSIOLOGY</i> : THE EFFECT OF MAJOR DEPRESSION ON POST-EXERCISE CARDIOVASCULAR RECOVERY	152
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES	176

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
3.1 Proportion of electrically positive ECG's as a function of AD status	76
3.2 Proportion of clinically significant chest pain as a function of AD status	77
3.3 Proportion of SPECT ischemia as a function of AD status	78
3.4 Proportion of false negative diagnoses as a function of AD status	79
4.1 Effects of depressive disorders on survival among the whole sample	107
4.2 Effects of depressive disorders on survival among CAD and non-CAD patients	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Page
3.1 Participant's demographic and clinical characteristics presented as a function of anxiety disorder (AD) status	73
3.2 Participant's resting and peak exercise cardiovascular measures and indices of exercise performance as a function of anxiety disorder (AD) status	75
4.1 Participant's demographic characteristics as a function of psychiatric groups..	102
4.2 Effects of depressive and anxiety disorders on all-cause mortality and MACE	104
Appendix 1: Events and procedures coding classification, excluding cardiac mortality	99
Appendix 2: List of cardiac causes of mortality found in the present sample	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
AD	Anxiety Disorder
ADIS-IV	Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV
AHA	American Heart Association
AIT	Accident ischémique transitoire
ASI	Anxiety Sensitivity Index
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDI-II	Beck Depression Inventory, second edition
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
BRS	Baroreceptor Sensitivity
Ca	Calcium
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease
CCI	Crown Crisp Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CCSC	Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire
CVD	Cardiovascular Disease
DBP	Diastolic Blood Pressure
DCPS	Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research
DIS	Diagnostic Interview Schedule
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition
ECG	Électrocardiogramme
ÉSPT	État de stress post-traumatique

ET	Écart-type
FCMP	Fréquence cardiaque maximale prédite
GLM	General Linear Model
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
HR	Heart Rate
IC	Intervalles de confiance
ICD	International Classification of Diseases
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
ISQ	Institut de la statistique du Québec
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MCV	Maladie cardiovasculaire
MDD	Major Depressive Disorder
METS	Metabolic Equivalents
MHI	Montreal Heart Institute
MPHR	Maximal Predicted Heart Rate
6MWT	Six-Minute Walking Test
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
PAS	Pression artérielle systolique
PCI	Percutaneous Intervention
POMS	Profile of Mood State
PPP	Produit pouls-pression
PRIME-MD	Primary Care Evaluation of Mental Disorders
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPP	Rate-Pressure Product

RR	Relative Risk
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standard Deviation
Sec	Seconde
SPECT	Single-Photon-Emission Computed Tomography
SSE	Statut socioéconomique
STAI	State-Trait Anxiety Interview Schedule
TAG	Trouble d'anxiété généralisée
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif
TP	Trouble panique
TP-A	Trouble panique avec ou sans agoraphobie
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque

RÉSUMÉ

Le présent projet doctoral a pour objectif d'évaluer l'effet des troubles de l'humeur et anxieux sur la sensibilité de certaines méthodes d'investigation cardiovasculaire, ainsi que sur la morbidité cardiaque et la mortalité générale. Plus spécifiquement, la présente thèse sert à évaluer l'impact des troubles anxieux sur les résultats d'examens diagnostiques de l'ischémie myocardique, obtenus à l'aide de deux méthodes d'investigation différentes. Elle permet également d'évaluer si la présence d'anxiété influence la performance des patients lors de leur test à l'effort, ainsi que la réactivité cardiovasculaire de ces patients en réponse à l'activité physique. Dans un deuxième temps, cette thèse a pour but l'examen des relations prospectives des troubles de l'humeur et des troubles anxieux avec l'occurrence des événements cardiovasculaires majeurs et avec la mortalité générale. De façon à mettre en contexte et à rendre compte du travail effectué et des résultats obtenus, la thèse est divisée en cinq chapitres. Le premier chapitre sert à situer le lecteur par rapport à la problématique relative aux maladies cardiovasculaires et à faire état des résultats antérieurement rapportés, pertinents aux objectifs de recherche. Les limites attribuables à ces études antérieures, les objectifs, ainsi que les hypothèses de la thèse y sont également exposés. Le deuxième chapitre relate quant à lui les méthodologies exhaustives utilisées aux fins des deux études dont il est par la suite question aux chapitres trois et quatre. Finalement, une discussion générale concernant les principaux résultats de la thèse, les implications cliniques associées, les forces et faiblesses des deux études effectuées, l'état des connaissances quant au traitement des troubles de l'humeur et anxieux chez les patients cardiaques et des pistes de recherches futures constituent le cinquième et dernier chapitre.

De façon globale, les résultats exposés dans le premier article indiquent que la présence des troubles anxieux, lors de l'ajustement du modèle statistique en fonction des troubles de l'humeur, n'influencerait pas le dépistage de l'ischémie myocardique à l'aide de l'ECG. Aussi, les patients anxieux performeraient de façon équivalente aux patients sans trouble d'anxiété lors du test à l'effort. Les troubles anxieux seraient toutefois associés à une réactivité cardiovasculaire amoindrie et ce, même lors de l'ajustement du modèle en fonction de la présence des troubles de l'humeur. Considérés de façon globale, les résultats antérieurement présentés par notre équipe, ainsi que ceux présentés de la cadre du premier article permettent de penser que les pratiques de référence des patients à des fins d'investigation cardiovasculaire devraient être adaptées en fonction de la présence des troubles de l'humeur chez les patients concernés, alors que la présence des troubles anxieux importerait peu. Ils suggèrent également que les troubles anxieux seraient associés à un dérèglement au niveau du système nerveux autonome. Les intervenants médicaux devraient donc considérer à la fois le traitement

des atteintes psychiatriques et autonomes lors du choix des méthodes d'intervention curatives et/ou préventives au niveau cardiovasculaire.

Quant aux résultats rapportés dans le cadre du deuxième article, ils suggèrent de façon générale que les patients présentant un trouble de l'humeur seraient significativement plus à risques de mortalité au cours des neuf années suivant leur évaluation psychiatrique, que les patients non dépressifs au niveau de base. De plus, les troubles de l'humeur seraient particulièrement nocifs pour les patients sans MCV au niveau de base, puisqu'ils augmenteraient leurs risques de mortalité générale de plus de quatre fois et ce, indépendamment de la présence des troubles anxieux et d'autres importants facteurs de risques non traditionnels des maladies chroniques telles que le cancer et les MCV. De leur côté, les troubles anxieux considérés en ajustant le modèle d'analyse en fonction des troubles de l'humeur ne constitueraient pas un facteur de risque significatif quant à l'incidence de la mortalité et ce, peu importe le statut cardiaque des patients. Ceci suggère que le dépistage et la prise en charge des troubles de l'humeur, plutôt que des troubles anxieux, doivent impérativement être améliorés et faire partie intégrante des pratiques médicales en contexte de soins primaires et tertiaires. Ainsi, à la fois les professionnels médicaux et les professionnels de la santé mentale se doivent de travailler de façon conjointe afin d'être en mesure d'identifier les patients présentant un risque médical élevé et surtout, afin d'être en mesure de fournir à ces patients les services préventifs et curatifs appropriés.

Mots clés : Troubles de l'humeur, Troubles anxieux, Dépistage, Ischémie myocardique, ECG, SPECT, Morbidité cardiovasculaire, Mortalité, Maladie coronarienne artérielle

CONTRIBUTION DES AUTEUR(E)S AUX PROJETS ET ARTICLES SCIENTIFIQUES

Premier article:

Roxanne Pelletier est l'auteure principale de l'article scientifique. Elle est à l'origine de la conceptualisation théorique des questions de recherche, de la recension des écrits scientifiques, ainsi que de la rédaction du manuscrit. Elle a également participé à l'élaboration et à la réalisation des analyses statistiques et a été la principale responsable de leur interprétation. Mlle Pelletier est également l'auteure principale de l'article publié en 2009 dans la revue *Psychosomatic Medicine* et dont la référence se trouve en bibliographie et est co-auteure des articles présentés aux annexes B et C.

D^{re} Kim L. Lavoie est la principale directrice de thèse et l'auteure de correspondance du premier article scientifique. Elle a supervisé l'ensemble des opérations relatives au projet de recherche, de la conceptualisation à l'interprétation des données. Elle a également été responsable de l'édition du manuscrit, de façon conjointe avec D^r Simon Bacon, s'assurant de sa clarté, de la justesse et la pertinence de son contenu et de l'interprétation adéquate des résultats rapportés. Elle a également été directement responsable du recrutement des 2460 participants entre 1998 et 2002, constituant l'échantillon à partir duquel le projet de recherche de la présente thèse a été élaboré.

D^r Simon L. Bacon, codirecteur de la présente thèse, a participé à la supervision de l'élaboration des questions de recherche, ainsi qu'à l'interprétation des résultats relatifs au premier article scientifique. Il a également été responsable, de façon conjointe avec D^{re} Kim Lavoie, de l'édition du manuscrit en s'assurant de sa clarté, de la justesse et la pertinence de son contenu et de l'interprétation adéquate des résultats. Il a également été le principal responsable des analyses statistiques des données relatives à cet article.

D^{re} Catherine Laurin a été impliquée, de façon conjointe avec D^{re} Kim Lavoie, dans le recrutement des 2460 participants entre 1998 et 2002, constituant l'échantillon à partir duquel les données du premier article ont été obtenues.

D^r Richard P. Fleet et D^r André Arsenault, ont été les principaux investigateurs et donc, concepteurs théoriques du projet « Perfusion Per Panic », s'étant déroulé entre 1998 et 2002 à l'Institut de cardiologie de Montréal, dont certaines des données ont permis les analyses statistiques et les résultats rapportés dans le premier article.

Deuxième article:

Roxanne Pelletier est l'auteure principale de l'article scientifique. Elle est à l'origine de la conceptualisation théorique des questions de recherche, de la recension des écrits scientifiques, ainsi que de la rédaction du manuscrit. Elle a également été directement responsable de la collecte des données médicales constituant les « outcomes » de ce deuxième article, c'est-à-dire de la collecte, et du traitement des données auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec et de l'Institut de la statistique du Québec. Elle a également été en charge de la création des algorithmes servant à l'« assemblage » et à l'analyse statistique de ces données et de l'interprétation des résultats rapportés dans l'article. Elle a aussi participé à l'élaboration et à la production des analyses statistiques et a été en charge de conceptualiser et de coordonner (incluant la participation à la rédaction du protocole et des instruments de mesure, la création des bases de données, le recrutement et la collecte des données au moyen d'entrevues psychiatriques auprès de quelques 578 patients) le projet de recherche DECADE, qui constitue le suivi des participants ayant été recrutés entre 1998 et 2002 par D^{re} Kim Lavoie et D^{re} Catherine Laurin.

D^{re} Kim L. Lavoie est également l'auteure de correspondance du deuxième article scientifique. Elle est l'investigatrice principale du projet DECADE étant subventionné par la Fondation des maladies du cœur et a donc supervisé l'ensemble des opérations relatives à ce projet de suivi, de la conceptualisation à l'interprétation des données. Elle a également été responsable de l'édition du deuxième manuscrit, de façon conjointe avec D^r Simon Bacon, s'assurant de sa clarté, de la justesse et la pertinence de son contenu et de l'interprétation adéquate des résultats rapportés.

D^r Simon L. Bacon, co-investigateur du projet DECADE, a également supervisé l'élaboration, la collecte des données ainsi que l'interprétation des résultats relatifs au deuxième projet de recherche. Il a été responsable, de façon conjointe avec D^{re} Kim Lavoie, de l'édition du manuscrit en s'assurant de sa clarté, de la justesse et la pertinence de son contenu et de l'interprétation adéquate des résultats. Il a également été le principal responsable des analyses statistiques des données relatives à cet article.

D^r Jocelyn Dupuis et D^r André Arsenault sont co-investigateurs du projet de recherche DECADE et ont participé à la définition des « outcomes » au niveau cardiovasculaire, ainsi qu'à l'élaboration des questions de recherche et à l'interprétation des résultats relatifs au deuxième article.

D^{re} Catherine Laurin a été impliquée dans la collecte des données, entre 1998 et 2002, ayant constitué le niveau de base et l'échantillon à partir duquel le projet de suivi DECADE a par la suite été élaboré et réalisé. Elle a également participé à l'édition de ce deuxième manuscrit.

D^{re} Lucie Blais a servi à titre de consultante en ce qui a trait au protocole de demande de données médicales auprès des institutions gouvernementales (RAMQ, MedEcho, ISQ). Elle a également participé à l'édition du deuxième article scientifique.

CHAPITRE I
INTRODUCTION GÉNÉRALE ET
RECENSION DES ÉCRITS

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les maladies cardiovasculaires (MCV) demeurent aujourd'hui l'une des principales causes de décès en Occident. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le tiers des décès annuels à travers le monde serait attribuable de façon directe et indirecte aux MCV, générant par le fait même des coûts sociaux et personnels excessivement élevés. Les MCV sont pour la plupart caractérisées par un dysfonctionnement du processus d'irrigation du cœur par les artères coronaires, mais peuvent également se traduire par une défaillance du muscle cardiaque directement. Certains facteurs de risque impliqués dans le développement des ces maladies, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle ou l'obésité sont aujourd'hui bien connus et sont qualifiés de « facteurs de risque traditionnels ». Un nombre important d'études ont été menées sur le sujet et les résultats ont démontré que, malgré le fait que ces facteurs aient un rôle significatif à jouer concernant l'étiologie des MCV, une portion tout de même considérable de la variance ne pourrait être expliquée par ces facteurs de risque traditionnels. En effet, il a été démontré que certaines variables psychosociales (p.ex. dépression, anxiété, soutien social insuffisant) agiraient également à titre de facteurs de risque importants des MCV. Par exemple, la plus importante étude à ce jour à avoir examiné les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde (IM) (l'étude INTERHEART) et ayant inclus près de 30,000 participants à travers 52 pays a permis de démontrer que les facteurs psychosociaux (p.ex. dépression, stress, locus de contrôle externe) constitueraient le troisième facteur de risque, en importance, de l'IM derrière le tabagisme et l'hypercholestérolémie. Ceci vient donc souligner l'importance de la recherche considérant d'autres facteurs de risque, tels que les facteurs psychosociaux, lors de l'étude du développement et de l'évolution des MCV. Bien que les écrits comportent un nombre relativement important de données concernant la relation entre

ces facteurs de risque non traditionnels et les MCV, plusieurs d'entre elles comportent des limites méthodologiques importantes, impliquent un devis de recherche transversal ou rétrospectif ou sont menées auprès de patients déjà atteints de MCV. Elles ne permettent donc pas d'explorer plus en profondeur l'état de la relation entre les différentes variables. Aussi, très peu d'études ont été menées afin d'évaluer les effets indépendants l'un de l'autre des troubles de l'humeur et des troubles anxieux. En effet, la majorité des études jusqu'à maintenant ont plutôt considéré l'une ou l'autre des deux affections psychiatriques ou encore, ne les ont pas incluses dans le même modèle d'analyses statistiques, ce qui rend impossible l'évaluation des effets de l'un indépendamment de l'autre.

Ainsi, de par la recension des écrits effectuée, le premier chapitre de cette thèse fera la lumière sur l'état de la situation actuelle concernant : (1) la description de la MCV, incluant a) sa prévalence et ses coûts, b) sa définition, c) ses facteurs de risque traditionnels, d) ses facteurs de risque psychosociaux ; (2) l'association entre les troubles de l'humeur et les MCV ; (3) l'association entre les troubles anxieux et les MCV ; (4) les mécanismes unissant les troubles de l'humeur et anxieux et les MCV ; (5) les conséquences associées à la forte prévalence des troubles anxieux et de l'humeur en contexte médical ; (6) les limites des études antérieures ; (7) les objectifs et hypothèses de la présente thèse. Suivront par la suite : une description, au chapitre deux, de la méthodologie utilisée, ainsi que les deux articles scientifiques aux chapitres trois et quatre, dont les résultats et implications seront finalement discutés dans le cadre du cinquième chapitre.

RECENSION DES ÉCRITS

1.1 Description des MCV

1.1.1 Prévalence et coûts des MCV

Les MCV sont la première cause de décès à travers le monde. En 2005, 17.5 millions de personnes en sont décédées et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que si des mesures appropriées ne sont pas prises, en 2015, plus de 20 millions de décès seront attribuables annuellement à ces maladies. Selon les données les plus récentes disponibles auprès de Statistique Canada, en 2007, les MCV se situaient au deuxième rang, derrière le cancer, des maladies responsables du décès des Canadiens et Canadiennes (Statistics Canada, 2010). De façon plus spécifique, en 2006, les MCV étaient responsables de 31% des décès annuels au pays, soit 30% de tous les décès chez les hommes et 31% chez les femmes (Statistique Canada, 2009b). Toujours au Canada, les maladies circulatoires (maladies du cœur et AVC) représentent encore aujourd'hui la principale cause des hospitalisations, soit 15.4% de la totalité de celles-ci (Fondation des maladies du coeur, 2009) et constituent également la troisième cause de décès prématurés chez les moins de 75 ans (Statistique Canada, 2009b). Non seulement les MCV emportent la vie de plus de 71 000 personnes chaque année au Canada, mais elles sont également les maladies les plus onéreuses au pays, coûtant plus de 22.2 milliards de dollars annuellement en frais de soins et de traitements (Fondation des maladies du coeur, 2009; Statistique Canada, 2009a). De façon plus globale, l'Agence de la santé publique du Canada estime qu'à ce jour, 1.6 millions de Canadiens sont atteints d'une MCV ou vivent avec les séquelles d'un AVC, soit 6% des Canadiens âgés d'au moins 12 ans et 30% de ceux âgés de 75 ans ou plus (Agence de la santé publique du Canada, 2009a).

Malgré la prévalence excessivement élevée de la maladie cardiaque dans le monde, il est tout de même important de noter qu'un remarquable déclin du taux de

MCV a été observé au cours des 40 dernières années dans les pays industrialisés. En effet, la régression de ces maladies se chiffrait à 25% au cours des dix dernières années et à plus de 50% depuis 1989 (Fondation des maladies du coeur, 2009). Toutefois, de façon paradoxale au développement incessant des nouvelles technologies médicales et à l'augmentation des connaissances en ce qui a trait aux facteurs responsables des MCV, ce déclin semble maintenant s'être stabilisé. De ce fait, plusieurs patients continuent actuellement de souffrir d'événements cardiaques (p.ex. infarctus du myocarde (IM), accident vasculaire cérébral (AVC)), malgré les efforts actuels pour traiter les MCV et pour prévenir les principaux facteurs de risque traditionnels modifiables (p.ex. dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité) impliqués dans le développement de ces maladies (Bailey, Dwyer, Nordstrom, Walton, Salerno, & Schneider, 2002). Au Canada, une personne succombe à une MCV ou à un AVC à toutes les sept minutes (Fondation des maladies du coeur, 2009). Il est donc possible de croire qu'en plus des facteurs de risque traditionnels, d'autres variables semblent jouer un rôle significatif dans l'étiologie des MCV et expliquer ainsi une partie de la variance impliquée dans leur développement. Ces données soulignent donc l'importance de considérer les facteurs de risque non traditionnels, tels que les facteurs psychosociaux et comportementaux, lors de l'étude de cette problématique.

1.1.2 Définition des MCV

Les MCV sont des maladies chroniques émanant d'un dysfonctionnement au niveau du cœur et/ou des vaisseaux sanguins. Elles peuvent se définir de façon globale comme étant les maladies et/ou blessures infligées au système cardiovasculaire, soit le cœur, les vaisseaux sanguins du cœur et le système circulatoire (veines et artères) dans l'ensemble du corps ainsi qu'à l'intérieur du cerveau (Frayn & Stanner, 2005). Les MCV regroupent plusieurs catégories d'affections dont les six mieux définies étant la cardiopathie ischémique, la maladie vasculaire cérébrale, la maladie vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque, le rhumatisme cardiaque et la cardiopathie

congénitale (Frayn & Stanner, 2005). De façon plus spécifique, la cardiopathie ischémique représente la catégorie de MCV la plus répandue au Canada et dans les autres pays industrialisés. Elle est explicable par un problème d'irrigation sanguine vers le muscle cardiaque, en raison d'un blocage partiel ou complet d'une ou plusieurs artères coronaires. Lorsque ces artères ne sont pas débloquées, le manque de sang oxygéné au niveau du cœur entraîne une ischémie pouvant mener à des douleurs thoraciques (angine de poitrine), ainsi qu'à des symptômes de dyspnée tel qu'un essoufflement marqué. Un blocage plus sévère des artères coronaires peut également entraîner une nécrose au niveau des tissus du muscle cardiaque et donc résulter en un IM (Frayn & Stanner, 2005).

La maladie vasculaire cérébrale constitue quant à elle un trouble de circulation au niveau du cerveau. Lorsqu'un problème d'irrigation sanguine à ce niveau entraîne des symptômes et conséquences durant moins de 24 heures, l'événement se nomme un accident ischémique transitoire (AIT), alors qu'un blocage complet entraînant des effets perdurant sur une longue période constitue plutôt une thrombose vasculaire cérébrale ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Bien que situés au niveau cérébral, puisque l'AIT et l'AVC sont le résultat d'un problème de circulation sanguine à l'intérieur du cerveau, ils sont également considérés comme une forme de MCV (Frayn & Stanner, 2005). En ce qui concerne la maladie vasculaire périphérique, elle représente un problème d'irrigation sanguine au niveau des jambes. Cette maladie peut être responsable de symptômes tels que des douleurs aux mollets et peut également entraîner des événements plus sévères tels qu'une phlébite. L'insuffisance cardiaque constitue une autre forme de MCV et elle est diagnostiquée lorsque le cœur devient incapable de pomper le sang de manière à atteindre le niveau de circulation sanguine que le corps nécessite, provoquant souvent des symptômes d'essoufflement et d'enflure au niveau des jambes. Alors que les trois types de MCV précédents sont la conséquence d'un problème de circulation sanguine au niveau des artères, l'insuffisance cardiaque est plutôt subséquente à des dommages subis au niveau du muscle cardiaque directement. Plus spécifiquement, ces dommages peuvent être causés par différents facteurs tels

qu'un IM, une consommation excessive d'alcool ou encore une maladie du muscle cardiaque nommée myocardiopathie (Frayn & Stanner, 2005).

Le rhumatisme cardiaque survient quant à lui en raison d'une infection bactérienne généralement survenue durant l'enfance et affectant les articulations et les valvules cardiaques. Les conséquences associées se manifestent habituellement plusieurs années plus tard et nécessitent alors une intervention chirurgicale consistant à remplacer les valvules cardiaques. Finalement, tel que son nom l'indique, la cardiopathie congénitale est une anomalie présente à la naissance et constitue un problème au niveau de la structure physique du cœur. Le degré de sévérité de l'anomalie, ainsi que les conséquences associées peuvent varier de façon importante, notamment en fonction de la partie du cœur qui est concernée et du type d'anomalie présente (p.ex. perforation de la paroi interne du cœur). Cette MCV nécessite habituellement une intervention chirurgicale consistant à corriger les anomalies présentées (Frayn & Stanner, 2005).

1.1.3 Facteurs de risque des MCV

Parmi les facteurs impliqués dans le développement et l'évolution des MCV, certains sont inévitables et non modifiables, tels que certains facteurs génétiques ou encore l'âge. Tel que mentionné précédemment, la MCV la plus répandue au pays concerne actuellement les cardiopathies ischémiques, impliquant un problème d'irrigation sanguine vers le cœur. Ces pathologies touchent une grande proportion des personnes âgées, puisque les artères possèdent la particularité de perdre de la souplesse avec le passage du temps, ce qui contribue à une circulation sanguine plus difficile à travers les artères. Cette caractéristique fait ainsi de l'âge un facteur de risque non modifiable très important dans l'étiologie des MCV (Agence de la santé publique du Canada, 2009b; Frayn & Stanner, 2005). Il n'en demeure pas moins que la majorité des MCV recensées sont attribuables à des facteurs de risque modifiables et pourraient donc être évitées. En effet, à ce jour, neuf personnes sur dix au Canada présenteraient au moins un facteur de risque associé aux MCV (Fondation des maladies du coeur, 2009).

Les principaux facteurs de risque modifiables sont notamment le tabagisme, la sédentarité, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et certains facteurs psychosociaux (p.ex. dépression, niveau de stress perçu) (Agence de la santé publique du Canada, 2009b; American Heart Association, 2005; Fondation des maladies du coeur, 2009; Frayn & Stanner, 2005; Yusuf et al., 2004). Il a été mentionné qu'un ralentissement au niveau du déclin des MCV était actuellement observé un peu partout à travers le monde, ce qui paraît inattendu compte tenu des progrès incessants au niveau médical et des efforts déployés dans le but de prévenir les principaux facteurs de risque traditionnels des MCV (Bairey et al., 2002). Cette réalité vient mettre en importance l'hypothèse selon laquelle il existerait des facteurs de risque non traditionnels impliqués dans l'étiologie et l'évolution des MCV, tels que les facteurs psychosociaux.

1.1.4 Facteurs de risque psychosociaux des MCV

Depuis quelques décennies, les chercheurs démontrent un intérêt grandissant pour l'étude des facteurs de risque non traditionnels des MCV, incluant plusieurs variables psychosociales. Les aspects les plus étudiés concernent notamment l'expérience d'émotions négatives (p.ex. colère, dépression, anxiété) (Rozanski, Blumenthal, Davidson, Saab, & Kubzansky, 2005). Malgré le fait que plusieurs émotions négatives aient été étudiées, la majorité des chercheurs semblent aujourd'hui s'entendre pour affirmer que les troubles anxieux et de l'humeur constituent deux facteurs psychiatriques dont la présence est observée chez une très grande proportion des patients atteints de MCV et que ces facteurs seraient donc les plus susceptibles d'être impliqués dans l'étiologie de la maladie cardiaque (Lavoie & Fleet, 2000; Fleet, Lavoie, & Beitman, 2000; Frasure-Smith & Lesperance, 2005). Les troubles de l'humeur et d'anxiété constitueront donc l'aspect central de la présente thèse.

1.2 Association entre les troubles de l'humeur et les MCV

1.2.1 Définition des troubles de l'humeur

L'axe I du DSM-IV-TR comprend trois troubles de l'humeur principaux, soit la dysthymie, la dépression majeure, ainsi que le trouble bipolaire. Tel que mentionné plus bas, la dépression majeure est un trouble de l'humeur relativement commun et souvent diagnostiqué chez les patients atteints de MCV (Frasure-Smith & Lesperance, 2008). Selon le DSM-IV-TR, la dépression majeure se caractérise par des humeurs dépressives sévères (et/ou une anhédonie) et/ou une perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités quotidiennes, présentes presque toute la journée pendant au moins deux semaines et accompagnées d'altérations significatives du fonctionnement de la personne (American Psychiatric Association, 2000). Plus spécifiquement, selon le DSM-IV-TR, afin qu'un diagnostic de dépression majeure puisse être posé, quatre ou plus des symptômes suivants doivent également être présents : changement significatif au niveau de l'appétit ou du poids, insomnie ou hypersomnie presque tous les jours, agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours, fatigue ou manque d'énergie presque tous les jours, sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée, difficultés de concentration ou indécision, pensées de mort récurrentes ou idées suicidaires.

1.2.2 Les troubles de l'humeur et les MCV

Une étude menée par l'OMS a démontré que dans les pays industrialisés, les troubles de santé associés à la dépression majeure particulièrement, représentent la deuxième plus importante problématique dans le domaine de la santé, après les MCV (Murray & Lopez, 1996; Murray, Lopez, & Wibulpolprasert, 2004). Le lien entre cette affection psychologique et les MCV est mis en lumière lorsque l'on constate que la dépression est trois fois plus commune chez les patients atteints de MCV que dans la population générale (Carney & Freedland, 2008; Nickels, Privitera, Coletta, & Sullivan, 2009; Rozanski, Blumenthal, & Kaplan, 1999). Non seulement 15% à 20% des gens atteints d'une MCV sont dépressifs, mais également 15% à 20% des patients ayant subi un IM spécifiquement souffrent d'une dépression majeure à la suite de cet événement (Carney, Freedland, Miller, & Jaffe, 2002). Si la dépression clinique est fréquemment

diagnostiquée chez les patients ayant subi un IM, la symptomatologie dépressive (i.e. l'expérience de symptômes dépressifs sans rencontrer les critères diagnostiques du niveau clinique du trouble) est encore plus fréquente parmi cette population, affectant de 40% à 65% des patients (Carney et al., 2002; Nickels et al., 2009). La dépression est actuellement considérée comme l'un des facteurs psychosociaux le plus fortement associé avec le développement et la progression des MCV et ce, indépendamment des facteurs de risque traditionnels et des différentes mesures de sévérité de la maladie (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Nicholson, Kuper, & Hemingway, 2006; Rugulies, 2002; Van der Kooy, van Hout, Marwijk, Marten, Stehouwer, & Beekman, 2007; van Melle et al., 2004). Ces données viennent appuyer l'hypothèse selon laquelle la dépression serait un facteur de risque important dans le développement des MCV, mais également dans l'évolution de celles-ci.

1.2.3 Signification clinique du lien entre la dépression et les MCV

1.2.3.1 Études considérant la dépression clinique

Une quantité importante des études ayant pour objectif l'évaluation du lien entre la dépression et les MCV ont été effectuées chez des patients ayant subi un IM. Ainsi, l'association entre les troubles cliniques de l'humeur et l'occurrence d'un IM semble aujourd'hui reconnue. Effectivement, plusieurs chercheurs ont rapporté la dépression clinique (définie selon les critères du DSM-IV) comme étant un facteur indépendamment prédictif de la mortalité cardiaque (et de toutes causes de mortalité) et d'un moins bon pronostic médical chez les patients ayant survécu à un IM (Ahern et al., 1990; Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1993; Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995; Irvine et al., 1999; Ladwig et al., 1991; Francois Lesperance et al., 2002; Pfiffner & Hoffmann, 2004; Welin, Lappas, & Wilhelmsen, 2000). Par exemple, l'étude menée par Frasure-Smith et collaborateurs (1995), auprès de 222 patients hospitalisés pour un IM, rapporte que de ces patients, 31.5% ont fait une dépression (évaluée à l'aide du *Diagnostic Interview Schedule Self Administered (DISSA) for a major depressive episode*) soit pendant leur séjour à l'hôpital, soit dans l'année suivant leur

hospitalisation. Les résultats de cette étude ont également permis de démontrer que les patients ayant souffert d'un épisode dépressif post-IM à l'hôpital étaient 3,64 fois plus à risques de décéder (95% IC : 1.32 – 10.05) au cours des 18 mois suivants.

De façon similaire, une étude plus récente a cette fois servi à évaluer la relation entre le trouble de dépression majeure (évalué à l'aide du *Structured Clinical Interview for DSM-IV*, SCID) et le risque de complications post-IM chez les patients hospitalisés en raison d'un IM (Huffman, Smith, Blais, Taylor, Januzzi, & Fricchione, 2008). Dans leur rapport, les auteurs mentionnent que la présence de dépression majeure à l'hôpital serait significativement associée à un risque plus élevé d'arythmie ventriculaire, d'insuffisance cardiaque, ainsi que de subir un second IM dans les semaines subséquentes (ORs entre 8.44 et 26.53, p entre .022 et .043). Il est important de mentionner que ces résultats ont été obtenus indépendamment des principaux facteurs de risque des MCV (p.ex. âge, tabagisme, sévérité de la maladie cardiaque), ainsi que des symptômes d'anxiété, suggérant une relation indépendante entre la dépression majeure et le risque de complications post-IM. Toutefois, les résultats de cette étude doivent être interprétés à la lumière du fait que, contrairement à l'évaluation de la dépression, les auteurs n'ont évalué que la présence des symptômes auto-rapportés d'anxiété, plutôt que d'un trouble d'anxiété clinique. Il est ainsi justifié de se questionner quant à la nature réellement indépendante de l'association entre la dépression majeure et les complications post-IM. Il peut effectivement être possible de croire que des résultats différents auraient pu être observés, dans le cas où les troubles d'anxiété cliniques, plutôt que les symptômes auto-rapportés, auraient été inclus en tant que co-variables dans les modèles d'analyses.

Une étude plus ancienne de Kennedy et collègues (Kennedy, Hofer, Cohen, Shindlecker, & Fisher, 1987) avait quant à elle pour but d'évaluer l'impact de la dépression clinique, évaluée à l'aide d'une entrevue structurée, chez 88 patients atteints d'arythmie ventriculaire et ce, sur une période de 18 mois suivant leur évaluation psychiatrique. Les résultats ont indiqué que les patients dépressifs au moment de leur recrutement étaient proportionnellement et significativement plus nombreux à être

décédés au cours des 18 mois suivants que ceux qui n'étaient pas atteints d'un trouble dépressif. De façon plus spécifique, 3 des 4 patients dépressifs lors de l'évaluation psychiatrique étaient décédés au moment du suivi, comparativement à 12 des 84 participants non dépressifs. Il est toutefois important de noter que cette étude a été menée auprès d'un petit échantillon dont seulement 4 des patients étaient inclus dans le groupe dépressif, diminuant ainsi la puissance des analyses statistiques effectuées et donc, la validité des résultats obtenus. De plus, aucune mesure d'anxiété n'a été prise, ce qui rend difficile d'affirmer que les effets observés dans le cadre de cette étude sont indépendamment attribuables à la dépression plutôt qu'à l'anxiété ou à un potentiel effet d'interaction entre les deux troubles.

1.2.3.2 Études considérant les symptômes dépressifs

Peu de chercheurs ont évalué les effets des troubles cliniques de dépression et la majorité des études recensées dans les écrits font plutôt état des effets des symptômes dépressifs (mesurés à l'aide de questionnaires auto-complétés) sur le pronostic cardiovasculaire. Ainsi, certaines de ces études ont démontré un lien entre les symptômes dépressifs et la morbidité cardiovasculaire et/ou la mortalité générale, chez des patients déjà atteints de MCV (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; van Melle et al., 2004). Par exemple dans leur méta-analyse, Barth et collaborateurs rapportent que les patients cardiaques souffrant de symptômes dépressifs présenteraient un risque de mortalité 2.24 fois plus élevé (95% IC : 1.37 – 3.60) que les patients non dépressifs, au cours des deux années suivant l'évaluation des symptômes psychiatriques (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004).

Aussi, une étude de Herrman et collaborateurs a permis d'évaluer la relation entre les symptômes dépressifs et anxieux et la mortalité cardiaque sur une période de cinq ans chez 5057 patients avec et sans MCV (Herrmann et al., 2000). En contrôlant pour l'effet confondant de neuf facteurs démographiques et physiques associés à la mortalité future, les analyses ont révélé que chaque augmentation de l'ordre d'un écart-type sur l'échelle de dépression du *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS),

était associée avec une diminution de 14% du taux de survie chez les participants. Une autre étude menée par Friedman et collègues (2006), avait pour objectif d'évaluer l'impact des symptômes dépressifs et anxieux sur le risque ultérieur de mortalité chez 153 patients souffrant d'insuffisance cardiaque (Friedmann et al., 2006). Lorsque les facteurs significativement prédictifs de la mortalité (p.ex. fibrillation auriculaire, diabète, âge, quantité de support social, symptômes d'anxiété) étaient inclus en tant que co-variables dans les modèles d'analyses, les résultats obtenus démontraient que les niveaux de symptômes dépressifs élevés (score au BDI-II ≥ 13) étaient significativement associés à un risque 2.4 fois plus élevé de mortalité, au cours des deux années suivant l'évaluation psychologique des patients (HR = 2.4, IC 95% : 2.35 – 4.74). De par les résultats observés, cette étude permet de suggérer qu'un niveau de symptômes dépressifs élevé constitue un facteur de risque indépendant de la mortalité générale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Une étude similaire effectuée par Jiang et collaborateurs (2004) a également permis d'observer une association significative entre les symptômes de dépression et la mortalité générale ultérieure chez un échantillon de patients atteints d'insuffisance cardiaque (Jiang et al., 2004). De façon plus spécifique, pour chaque point d'augmentation sur le score total obtenu au BDI-II, le risque de mortalité au cours de l'année subséquente augmentait de 1.04 ($p < .01$). Il est toutefois important de noter que, à l'inverse de ce qui a été rapporté dans l'étude précédente, les auteurs de la présente étude n'ont inclus aucun facteur de risque psychosocial (p.ex. statut socio-économique, soutien social) et peu de facteurs de risque traditionnels des MCV (p.ex. tabagisme, hypertension artérielle, diabète) en tant que co-variables dans leurs modèles d'analyses, rendant difficile l'évaluation de la part de risque réellement attribuable aux symptômes dépressifs, versus les autres facteurs potentiellement confondants. De plus, lorsque le modèle d'analyse prévoyait le contrôle de la présence des symptômes anxieux concomitants, la relation entre les symptômes dépressifs et le risque de mortalité devenait non significative (HR = 1.04, IC 95% : 1.00 – 1.08). Les résultats de cette étude illustrent bien l'importance d'évaluer simultanément, à la fois la dépression, mais

également l'anxiété lorsqu'il est question de vérifier l'impact indépendant de l'une ou l'autre de ces affections psychologiques, ainsi que l'importance de contrôler pour l'effet de l'une et l'autre lors des analyses statistiques. En effet, puisque l'anxiété et la dépression sont souvent concomitantes (taux de concomitance entre 45% et 90%, (American Psychiatric Association, 2000)) et partagent plusieurs caractéristiques cliniques (p.ex. difficultés au niveau du sommeil, difficultés de concentration, irritabilité) (American Psychiatric Association, 2000), les considérations précédentes s'avèrent indispensables afin d'être en mesure de départager et déterminer les impacts respectifs indépendants de la dépression et de l'anxiété sur le pronostic cardiovasculaire.

D'autres études, rétrospectives cette fois, ont permis d'évaluer les effets de la symptomatologie dépressive sur le pronostic cardiovasculaire des patients cardiaques. Plus spécifiquement, dans un rapport éditorial, Glassman et Shapiro (1998) ont rapporté que la symptomatologie dépressive serait un facteur de risque important dans la récurrence d'événements cardiaques chez les patients atteints d'une MCV. En effet, entre 20% et 50% des patients décédés d'un IM rapporteraient avoir été dépressifs avant de subir leur IM (Glassman & Shapiro, 1998). Finalement, une étude additionnelle a aussi rapporté le fait qu'une portion importante des patients atteints à la fois de MCV et de symptômes dépressifs présentait une histoire de symptomatologie dépressive antérieure de plusieurs années à leur trouble cardiaque (Anda et al., 1993). Cette étude doit toutefois être considérée à la lumière du fait que Anda et collègues ont utilisé une version non validée de la sous-échelle de dépression du *General Well-being Schedule* pour définir les affects dépressifs et un seul item de cette même échelle afin de définir le « désespoir », remettant ainsi en question la validité de construit des instruments de mesures utilisés.

Finalement, dans une étude prospective menée auprès de sujets initialement en santé, Barefoot et al. (1996) ont observé que les participants rapportant des symptômes dépressifs au niveau de base (mesurés à l'aide de la sous-échelle *Obvious Depression Scale* du *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI) étaient significativement plus à risques d'IM (RR = 1.70, 95% IC : 1.19 - 2.44) et de mortalité reliée à un

événement cardiaque que les patients non dépressifs, et ce pour une période de plus de dix ans suivant le diagnostic de MCV ($RR = 1.62$, $p = .03$) (Barefoot & Schroll, 1996). Il est également intéressant de noter que ces résultats sont demeurés significatifs lors du deuxième suivi des participants effectué 27 ans après la collecte initiale des données au niveau de base. Ces résultats ont été obtenus indépendamment des facteurs de risque traditionnels des MCV (p.ex. tabagisme, hypertension artérielle, obésité) et des caractéristiques démographiques des participants, suggérant ainsi que les symptômes dépressifs soient impliqués dans le développement des MCV. Toutefois, il est important de noter que le protocole de cette étude ne prévoyait pas l'évaluation, et donc l'inclusion en tant que co-variable, des symptômes anxieux chez ces mêmes patients, rendant ainsi impossible l'étude des effets purement attribuables aux symptômes dépressifs plutôt qu'anxieux.

1.2.4 Résumé

L'ensemble des données précédentes semblent démontrer l'existence d'une association entre les affections dépressives et le pronostic cardiovasculaire. Toutefois, bien que certains chercheurs aient évalué l'effet de la dépression clinique, la majorité des études effectuées sur le sujet ont plutôt considéré la présence d'une symptomatologie dépressive auto-rapportée par les patients. En l'absence d'une entrevue psychiatrique structurée afin d'évaluer la présence d'une dépression, il devient difficile d'interpréter de façon valide et fiable l'effet de symptômes psychologiques qui, souvent mesurés chez des patients instables à l'hôpital, pourraient être confondus avec des effets plutôt attribuables à la sévérité de la maladie, l'état d'hospitalisation, l'anxiété, etc. Ceci, additionné au fait que plusieurs des études recensées n'aient pas considéré l'effet des facteurs potentiellement confondants dans la relation entre la dépression et les MCV (p.ex. anxiété, facteurs de risque traditionnels des MCV, comportements à risque, médication, présence de troubles concomitants, etc.), suggère la nécessité d'études supplémentaires qui soient en mesure d'outrepasser les limites

précédentes afin d'identifier la nature véritable et indépendante du risque cardiovasculaire attribuable à la dépression.

1.3 Association entre les troubles anxieux et les MCV

1.3.1 Définition des troubles anxieux

Les principaux troubles anxieux retrouvés à l'axe I du DSM-IV-TR sont constitués du trouble panique avec ou sans agoraphobie (TP-A), du trouble d'anxiété généralisée (TAG), des phobies simples ou spécifiques, de la phobie sociale, du trouble obsessionnel compulsif (TOC), ainsi que de l'état de stress post-traumatique (ÉSPT) (American Psychiatric Association, 2000). Parmi ces désordres anxieux, le trouble panique (avec ou sans agoraphobie) serait l'un des plus prévalents au sein de la population de patients cardiaques, affectant approximativement 50% de ces patients (American Psychiatric Association, 2000; Fleet, Lavoie, & Beitman, 2000). Selon le DSM-IV-TR, une attaque de panique se définit comme étant une période délimitée dans le temps, au cours de laquelle une personne éprouve un sentiment de crainte ou de malaise intense. Pendant cette période, au moins quatre des symptômes suivants doivent survenir de façon brutale et atteindre leur apogée en moins de dix minutes : palpitations cardiaques, transpiration, tremblements, sensation de souffle coupé ou d'étouffement, sensation d'étranglement, douleur thoracique, nausée ou gêne abdominale, sensation de vertige ou impression d'évanouissement, déréalisation ou dépersonnalisation, peur de perdre le contrôle ou de devenir fou, peur de mourir, sensations d'engourdissement ou de picotement, frissons ou bouffées de chaleur. Pour qu'un diagnostic de trouble panique puisse être posé, il doit entre autres y avoir présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues, dont l'une d'entre elles a été accompagnée pendant au moins un mois d'une crainte d'avoir d'autres attaques, d'une préoccupation à propos des implications ou conséquences de ces attaques, ou encore d'un changement de comportement important en lien avec ces attaques.

Le TAG ainsi que la phobie sociale (PS) constituent vraisemblablement les deux autres troubles anxieux les plus prévalents au sein de la population de patients atteints de

MCV. Plus spécifiquement, la prévalence du TAG au sein des patients cardiaques se chiffrerait à 24%, alors que la phobie sociale serait présente chez environ 12% des ces patients (Bankier, Januzzi, & Littman, 2004). Le TAG se définit par la présence, durant au moins six mois, d'une anxiété et de soucis excessifs concernant un certains nombre d'événements ou d'activités, que la personne a de la difficulté à contrôler. De plus, ces préoccupations doivent être accompagnées d'au moins trois des symptômes suivants : une agitation ou la sensation d'être survolté ou à bout; une fatigabilité; des difficultés de concentration ou des trous de mémoire; une irritabilité; des tensions musculaires; une perturbation au niveau du sommeil (American Psychiatric Association, 2000). La phobie sociale se définit quant à elle par une peur persistante et intense d'une ou de plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles la personne est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposée à l'éventuelle observation d'autrui. La personne craint alors d'agir de façon embarrassante ou humiliante. De plus, l'exposition à la situation sociale redoutée doit provoquer de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une attaque de panique. Dans le cas du trouble de phobie sociale, la personne reconnaît également le caractère excessif ou irraisonné de sa peur mais évite tout de même les situations sociales ou de performance (ou bien elles sont vécues avec une anxiété et une détresse intense) (American Psychiatric Association, 2000).

1.3.2 Les troubles anxieux et les MCV

Un nombre grandissant de chercheurs s'attardent aujourd'hui à l'impact de l'anxiété sur la morbidité et mortalité cardiaque. En général, les études démontrent qu'entre 16% et 40% des patients souffriraient de symptômes d'anxiété légers à modérés à la suite d'un événement cardiaque (Crowe, Runions, Ebbesen, Oldridge, & Streiner, 1996; Lane, Carroll, Ring, Beevers, & Lip, 2002). Non seulement l'anxiété serait l'une des premières réponses psychologiques à se présenter suite à un IM, mais elle serait l'une des réactions les plus fortes en termes d'intensité (Ben-Sira & Eliezer, 1990; Buchanan, Cowan, & Burr, 1993; Malan, 1992). Aussi, bien qu'un certain niveau

d'anxiété soit considéré comme normal à la suite d'un événement cardiaque, les études montrent qu'une minorité tout de même significative (i.e., 26%) de patients souffrirait d'un trouble d'anxiété d'intensité largement plus importante que ce qui est normalement attendu en pareille situation (Guiry, Conroy, & Hickey, 1987).

1.3.3 Signification clinique du lien entre l'anxiété et les MCV

Alors que le lien entre la dépression et les MCV semble plutôt reconnu et documenté, des données moins certaines qualifient la relation entre l'anxiété et la maladie cardiaque. Par exemple, une revue effectuée par Suls et Bunde (2005), avait pour objectif la recension des écrits concernant la relation entre l'anxiété (symptômes et/ou troubles cliniques) et la morbidité cardiovasculaire, ainsi que la mortalité, chez les patients atteints de MCV et initialement en santé (Suls & Bunde, 2005). En ce qui a trait aux recherches effectuées chez les patients cardiaques, 14 études rencontrant les critères d'inclusion ont été identifiées et de ces 14 rapports, quatre ont démontré une relation significative entre l'anxiété et le pronostic cardiovasculaire, un a suggéré une association auprès d'un sous-échantillon spécifique de patients uniquement (p.ex. consommant un type de médication spécifique), huit n'a observé aucune association significative et un a démontré une relation inverse suggérant un effet protecteur de l'anxiété. Concernant les études ayant été effectuées auprès d'échantillons initialement en santé, 12 ont été intégrées à la recension des écrits et parmi celles-ci, cinq ont rapporté une relation significative entre l'anxiété et la morbidité et/ou la mortalité cardiovasculaire, deux n'ont pu qu'observer des tendances statistiques après ajustement des modèles en fonction des co-variables, deux ont rapporté des résultats positifs auprès d'un sous-échantillon spécifique de patients uniquement (auprès d'un seul des deux sexes) et trois études suggéraient des résultats négatifs. Considérés de façon globale, les résultats de cette recension illustrent bien l'inconstance et l'incertitude qualifiant les relations potentielles entre l'anxiété et les MCV.

1.3.3.1 Études considérant les troubles anxieux cliniques

En ce qui concerne le lien entre les troubles anxieux de niveaux cliniques et la morbidité/mortalité cardiovasculaire, Phillips et al. (2009) ont examiné les effets prospectifs du TAG (mesuré à l'aide du *DIS*) sur la mortalité, chez 4256 vétérans de la guerre du Vietnam pendant une période de suivie de 15 ans (Phillips et al., 2009). Les résultats de cette étude ont démontré que les participants ayant présenté un TAG lors de leur évaluation au niveau de base étaient plus à risques de mortalité cardiaque, que les participants sans TAG au niveau de base ($HR = 2.89$, 95% CI : 1.59 – 5.23). Toutefois, lorsque le modèle d'analyse était ajusté en fonction des variables sociodémographiques (p.ex. revenu familial), de l'état de santé des participants au niveau de base et d'autres facteurs de risque des MCV (p.ex. hypercholestérolémie, tabagisme), la relation préalablement observée devenait non significative ($HR = 1.84$, 95% IC : 0.98 - 3.45). Ces résultats semblent ainsi suggérer que le TAG ne constituerait pas un facteur de risque indépendant de la mortalité cardiaque au sein de cet échantillon.

Aussi, une revue des écrits scientifiques concernant les effets de l'ÉSPT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (Gander & von Känel, 2006) a permis d'observer que parmi les 24 études recensées sur le sujet, deux études ont rapporté un lien prospectif entre l'ÉSPT et un risque augmenté de réadmission à l'hôpital chez les patients à la suite d'un IM, ainsi qu'un risque augmenté de mortalité cardiaque chez les vétérans de la guerre. De plus, les résultats de 11 autres études ont démontré un lien transversal significatif entre l'ÉSPT et la présence accrue d'événements cardiovasculaires. En résumé, 13 des 24 études recensées ont permis d'observer des résultats positifs entre l'ÉSPT et la morbidité/mortalité cardiovasculaire, ce qui paraît suggérer une fois de plus l'état mitigé des écrits concernant l'anxiété et les MCV.

Finalement, une étude quelque peu différente de Fleet et collaborateurs (2005) a permis d'évaluer le lien entre l'occurrence de l'attaque de panique et l'ischémie myocardique chez 65 patients cardiaques avec et sans trouble panique (évalué à l'aide du *Anxiety Disorders Interview Schedule*, ADIS-IV) (Fleet et al., 2005). De façon sommaire, les résultats de cette étude ont permis d'observer que 100% des participants souffrant d'un trouble panique ont fait une attaque de panique lors de l'expérimentation

(lors de l'inhalation d'un mélange gazeux), contre 14% des participants sans trouble panique. De plus, les participants atteints d'un trouble panique, 78% ont présenté un taux significativement plus élevé de déficit de perfusion myocardique réversible (ischémie myocardique) lors de l'expérimentation, comparativement au taux observé parmi les patients du groupe contrôle (80.9% vs. 46.4%, $p = 0.009$). Les chercheurs ont ainsi suggéré que l'occurrence des attaques de panique s'avérait un facteur de risque significatif de la morbidité cardiovasculaire chez les patients cardiaques.

1.3.3.2 Études considérant les symptômes anxieux

En ce qui a trait aux études ayant considéré l'évaluation de la symptomatologie anxieuse, plutôt que les troubles anxieux cliniques, les écrits semblent plus volumineux et le type d'études davantage diversifié. Malgré l'état mitigé des écrits au sujet de la relation entre l'anxiété et les MCV, à ce jour, certains chercheurs ont tout de même rapporté un impact significatif des symptômes d'anxiété auto-rapportés sur la santé cardiaque. Par exemple, une importante étude effectuée auprès de 3684 participants initialement en santé a évalué la capacité prédictive d'une mesure de tension psychologique et de l'anxiété sur l'occurrence des MCV et de la mortalité totale, sur une période de suivi de dix ans (Eaker, Sullivan, Kelly-Hayes, D'Agostino, & Benjamin, 2005). Les résultats ont démontré qu'un niveau de tension élevé chez les participants était un facteur significativement prédictif de l'incidence d'une MCV ($RR = 1.25$, 95% IC : 1.05 - 1.49) et de la mortalité totale ($RR = 1.23$, 95% IC : 1.06 - 1.42) dans les dix années suivant l'évaluation psychologique chez les hommes. La mesure spécifique d'anxiété était quand à elle significativement associée au taux de mortalité totale autant chez les hommes ($RR = 1.22$, 95% IC : 1.08 - 1.38) que chez les femmes ($RR = 1.27$, 95% IC : 1.05 - 1.55). De plus, une seconde étude prospective avait pour objectif d'évaluer la relation entre l'anxiété de type «phobie», mesurée à l'aide du *Crown Crisp Index (CCI)*, et le développement de la maladie coronaire cardiaque, incluant la mortalité cardiaque soudaine, les événements cardiovasculaires fatals et les IM non-fatals (Albert, Chae, Rexrode, Manson, & Kawachi, 2005). Un total de 72 359 femmes

initialement en santé ont été suivies sur une période de 12 ans. De façon générale, les résultats de cette étude ont démontré que des scores plus élevés au *CCI* (indiquant des niveaux plus élevés d'anxiété) étaient associés à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals. Toutefois, cette relation devenait non significative lorsque les variables cliniques d'importance (p.ex. hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète) étaient incluses en tant que co-variables dans les modèles d'analyses, ce qui souligne l'importance de considérer les variables potentiellement confondantes lors de l'élaboration des modèles statistiques. Dans un second modèle d'analyse, les résultats au *CCI* étaient également associés au taux de mortalité cardiaque soudaine. Plus spécifiquement, les personnes ayant obtenu un score égal ou supérieur à quatre sur le *CCI* démontraient un risque significativement plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals ($RR = 1.30$, 95% IC : 1.02 – 1.67) et de mortalité cardiaque soudaine ($RR = 1.52$, 95% IC : 1.01 – 2.30) dans les 12 années suivant l'évaluation au niveau de base, comparativement à ce qui était observé chez celles ayant obtenu un score inférieur à quatre. Il est important de mentionner que ces derniers résultats ont quant à eux été obtenus indépendamment des principaux facteurs de risque des MCV, ce qui suggère une association indépendante entre l'anxiété et la mortalité cardiovasculaire.

De façon similaire aux deux études précédentes, une recherche plus ancienne de Kawachi et collègues (Kawachi et al., 1994) avait pour objectif d'évaluer l'impact prédictif des symptômes anxieux sur l'occurrence future de la mortalité associée à un événement cardiovasculaire. Un total de 2271 hommes initialement en santé a complété un bref questionnaire sur la présence de symptômes d'anxiété et l'occurrence d'événements cardiaques a été évaluée 32 ans plus tard. Les résultats suggèrent que les symptômes d'anxiété seraient prospectivement associés à un risque plus élevé de mortalité due à une maladie coronaire cardiaque ($OR = 4.46$, 95% CI : 0.99 - 21.6). De façon plus spécifique, les analyses ont révélé que la présence de deux symptômes d'anxiété ou plus (sur un total de cinq symptômes évalués au questionnaire, sans préciser la nature exacte des questions) était associée à un risque environ cinq fois plus grand de mort cardiaque soudaine, comparativement au taux observé chez les hommes

n'ayant présenté aucun, ou un seul symptôme anxieux au niveau de base. Il est cependant important de noter que, malgré le fait que les auteurs aient ajusté le modèle d'analyse en fonction de plusieurs variables potentiellement confondantes (tabagisme, indice de masse corporelle (IMC)), pression artérielle, cholestérol sanguin, histoire familiale de MCV, consommation d'alcool), ils ne semblent pas avoir considérés l'effet des symptômes dépressifs possiblement concomitants aux symptômes anxieux, rendant ainsi difficile la dissociation de l'impact respectif de chacune des affections psychologiques.

Une étude additionnelle de Moser et Dracup, (1996) avait quant à elle pour objectif d'évaluer la relation entre l'anxiété présente chez les patients suite à un IM et l'occurrence d'un événement cardiaque récurrent lors de ce même séjour à l'hôpital. Les résultats ont démontré que les patients présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (mesuré à l'aide du *Brief Symptom Inventory, BSI*) à la suite de leur IM étaient près de cinq fois plus à risques de complications liées à l'ischémie myocardique et à l'arythmie cardiaque. Spécifiquement, 19.6% des patients ayant présenté un niveau d'anxiété élevé ont souffert de complications post-IM, contre seulement 6% de ceux qui n'étaient que peu ou pas anxieux lors de l'évaluation psychologique (Moser & Dracup, 1996). Ces résultats doivent toutefois être considérés à la lumière du fait que les auteurs ne semblent pas avoir évalué ni inclus les symptômes dépressifs en tant que co-variable dans leurs modèles d'analyses. De ce fait, il est une fois de plus impossible d'affirmer avec certitude que les effets observés dans le cadre de cette étude soient réellement attribuables à l'anxiété plutôt qu'à la dépression ou à une combinaison des deux.

S'il s'avère parfois impossible d'évaluer de façon indépendante le risque attribuable à la dépression versus l'anxiété, Kubzanski et collaborateurs (2007) ont quant à eux permis de surmonter cette limite à travers leur étude prospective visant l'évaluation de l'impact des symptômes post-traumatiques sur le risque de MCV, chez 1946 hommes ayant servi dans l'armée américaine (Kubzansky, Koenen, Spiro, Vokonas, & Sparrow, 2007). Un total de 944 hommes a complété le *Keane PTSD Scale* en 1986 et 1002 participants additionnels ont complété le *Mississippi Scale for Combat-*

Related PTSD en 1990. Les résultats des analyses ont révélé que, pour chaque augmentation de l'ordre d'un écart-type sur le *Mississippi Scale for Combat-Related PTSD*, les participants voyaient leur risque de subir un événement cardiovasculaire augmenter de 18% (95% IC : 1.01 – 1.37). De façon similaire, les analyses relatives au *Keane PTSD Scale* suggéraient que chaque augmentation d'un écart-type sur l'échelle était associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de 19% (95% IC : 1.03 – 1.38). Il est toutefois important de noter que ce dernier résultat devenait non significatif lorsque la présence des symptômes dépressifs était ajoutée en tant que co-variable dans le modèle d'analyses, ce qui souligne une fois de plus l'importance de considérer l'un et l'autre désordre psychologique afin de s'assurer de leur effets respectifs. Aussi, bien qu'aucune relation significative n'a pu être observée entre les résultats au *Keane Scale* et le risque d'IM non fatals, cette association s'est avérée significative en ce qui a trait aux résultats obtenus au *Mississippi Scale*. Ainsi, chaque augmentation de l'ordre d'un écart-type sur le score obtenu était associée avec un risque d'IM augmenté de 39% et ce, même après l'ajustement du modèle d'analyses en fonction des symptômes dépressifs (95% IC : 1.00 – 1.98). Ceci suggère donc une association, indépendante de la symptomatologie dépressive, entre la présence des symptômes post-traumatiques et un pronostic cardiovasculaire moindre.

Kubzansky et collaborateurs (2009) ont publié un second rapport de recherche deux ans plus tard, par lequel ils font état des résultats d'une étude qui avait pour objectif d'évaluer l'impact prospectif des symptômes post-traumatiques sur l'occurrence des MCV, chez 1059 femmes initialement en santé (Kubzansky, Koenen, Jones, & Eaton, 2009). Le *National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule (DIS)* a été utilisé afin d'évaluer la présence de symptômes post-traumatiques au cours de la dernière année et l'occurrence des événements cardiovasculaires a par la suite été évaluée pendant une période de suivi de 14 ans. Il est important de préciser que selon les auteurs, le *DIS* n'aurait pas été utilisé afin de diagnostiquer un ÉSPT mais bien pour identifier le nombre de symptômes rapportés par les participants. De ce fait, la symptomatologie et non le trouble clinique a été étudiée dans le cadre de cette étude. De

façon similaire à ce qui avait préalablement été observé chez les hommes, les résultats de cette étude ont démontré que, pour chaque symptôme post-traumatique additionnel sur le DIS, les femmes voyaient leur risque de subir un événement cardiovasculaire augmenter de 17% (95% IC : 1.06 – 1.29). De plus, les symptômes post-traumatiques étaient aussi significativement associés avec l'incidence d'IM, les femmes présentant cinq symptômes ou plus en étant plus de trois fois plus à risques (OR = 3.46, 95% IC : 1.35 – 8.90), comparativement aux femmes ne présentant aucun symptôme. Il est finalement aussi important de noter que cette relation était indépendante de la présence des symptômes de dépression, variable ayant été incluse en tant que co-variable dans les modèles d'analyses, renforçant ainsi l'hypothèse de l'anxiété en tant que facteur de risque indépendant des MCV.

Finalement, une récente étude de Denollet et collaborateurs (2009) avait pour but d'évaluer la relation prospective entre les symptômes d'anxiété et le risque de mortalité générale, auprès d'un échantillon composé de 5 073 femmes initialement en santé, tout en évaluant et en contrôlant pour l'effet de la dépression (Denollet, Maas, Knottnerus, Keyzer, & Pop, 2009). Après une période de suivi de dix ans, les résultats des analyses ont permis de constater que la présence d'anxiété (mesurée à l'aide d'une échelle de trois items : « being anxious/worried », « feeling scared/panicky », « ruminating about things that went wrong ») était prospectivement associée à un risque augmenté de mortalité générale (HR = 1.77, 95% IC : 1.14 – 2.74). Les femmes anxieuses présentaient également un risque près de trois fois plus élevé (HR = 2.77, 95% IC : 1.17 – 6.58) de mortalité cardiaque dans les dix ans suivant leur évaluation au niveau de base. Il est important de noter que ces résultats ont été obtenus indépendamment de la présence du tabagisme, du fait de vivre seul, d'un faible niveau d'éducation et de la dépression, variables qui étaient toutes (à l'exception de la dépression) significativement associées au risque de mortalité dans les analyses univariées préalablement effectuées.

Si nous possédons à ce jour relativement peu d'informations sur l'impact de l'anxiété sur la morbidité et la mortalité cardiaque chez les gens initialement en santé, davantage d'études ont été effectuées chez des patients atteints de MCV (Denollet et al.,

2009; Makaya, Kato, Chishaki, Takeshita, & Tsutsui, 2009; Rothenbacher, Hahmann, Wusten, Koenig, & Brenner, 2007; Strik, Lousberg, Cheriex, & Honig, 2004). Par exemple, une étude de Makaya et collaborateurs (2009) avait pour objectif d'évaluer l'impact des symptômes d'anxiété, de dépression et du support social sur le taux de réadmission à l'hôpital pour cause d'insuffisance cardiaque chez 139 patients qui possédaient une histoire antérieure d'insuffisance cardiaque (Makaya et al., 2009). Les résultats de cette étude ont permis d'observer que, après une période de suivi d'un an, les symptômes d'anxiété (mesurés à l'aide du *State-Trait-Anxiety-Inventory*, *STAI*) ainsi que le support social (mesuré à l'aide du *Perceived Social Support Survey*, *PSSS*) étaient associés avec un risque 3.5 fois (95% IC : 1.10 – 11.20) et 3 fois (95% IC : 1.10 – 9.90) plus élevé de réadmission respectivement, alors qu'aucune relation significative n'a pu être observée concernant les symptômes dépressifs. De façon similaire aux résultats précédents, une seconde étude a été menée dans le but d'évaluer l'impact respectif de l'anxiété et de la dépression sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire auprès de patients atteints de MCV (Rothenbacher et al., 2007). Après une période de suivi de trois ans, les résultats suggéraient que les patients ayant démontré un haut niveau de symptômes anxieux lors de l'évaluation au niveau de base étaient 3.31 fois plus à risques de subir un événement cardiovasculaire (95% IC : 1.32 – 8.72), comparativement à ce qui était observé chez les patients souffrant d'un bas niveau d'anxiété. Il est important de considérer le fait que les symptômes dépressifs, en plus de certains facteurs de risque traditionnels des MCV, étaient inclus en tant que co-variables dans les modèles d'analyses, ce qui suggère une relation indépendante entre l'anxiété et l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires.

Les écrits actuels contiennent également une autre étude qui avait entre autres pour but d'examiner l'impact des symptômes d'anxiété sur le pronostic cardiaque de 222 patients évalués à l'hôpital, quelques jours après avoir subi un IM (Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995). Les analyses ont révélé que les patients qui présentaient un score élevé (> 40) sur le *STAI* étaient 3.6 fois plus à risques de souffrir d'un syndrome coronarien aigu à l'intérieur de l'année subséquente à leur IM. De façon plus

spécifique, 37% des patients ayant démontré un niveau d'anxiété élevé ont subi un second IM ou ont été hospitalisés pour cause d'angine instable, comparativement à seulement 17% de ceux qui ont été catégorisés comme peu ou pas anxieux lors de leur évaluation au niveau de base. Il est à noter que les effets observés étaient indépendants de la présence d'un trouble de dépression majeure ou de symptômes dépressifs chez les participants, suggérant ainsi que l'anxiété prédirait de façon indépendante l'occurrence d'événements cardiaques récurrents à la suite d'un IM.

Certaines études démontrent également que l'anxiété présentée par les patients cardiaques pourrait aussi être associée au taux de mortalité subséquemment observé. Par exemple, une étude menée par Thomas et collaborateurs (Thomas, Friedmann, Wimbush, & Schron, 1997) qui visait à évaluer le rôle des facteurs psychosociaux et physiologiques, sur le statut de survie de 348 patients ayant subi un IM, a démontré qu'un score élevé sur le *STAI* était un facteur prédictif de la mortalité à l'intérieur des trois mois suivant l'IM chez les hommes et ce, indépendamment des facteurs physiologiques évalués (fraction d'éjection ventriculaire, histoire d'IM, insuffisance cardiaque, diabète). Dans le même ordre d'idée, Denollet et Brutsaert (1998) ont mené une étude qui avait pour objectif d'évaluer le rôle des émotions, des comportements et des traits de personnalité sur le pronostic des patients ayant subi un IM et présentant une fraction d'éjection ventriculaire de moins de 50% (c'est-à-dire présentant un niveau de maladie cardiaque sévère) (Denollet & Brutsaert, 1998). Comme dans l'étude de Thomas et al. (1997), les symptômes d'anxiété ont été mesurés au niveau de base à l'aide du *STAI*. Les événements cardiaques (IM récurrent ou mortalité cardiaque) ont été évalués lors du suivi des patients qui avait lieu en moyenne 7.9 ans plus tard. En concordance avec le rapport de Thomas et collaborateurs (1997), les résultats ont démontré que les patients ayant obtenu un score élevé (≥ 48) sur le *STAI* présentaient 3.4 fois plus de risques de subir un événement cardiaque dans les années subséquentes à leur IM et étaient également 3.7 fois plus à risques de décéder en raison d'une défaillance cardiaque. Ces résultats sont également indépendants de la sévérité de la maladie cardiaque et des autres troubles psychologiques concomitants.

Bien que la majorité des études précédentes concernent l'impact de l'anxiété sur les événements et la mortalité cardiaque, une recherche quelque peu différente avait quant à elle pour objectif d'examiner l'association entre les symptômes anxieux et le niveau de fonctionnement quotidien des gens atteints d'insuffisance cardiaque (Clarke, Frasure-Smith, Lespérance, & Bourassa, 2000). Les chercheurs ont évalué le niveau de symptômes anxieux à l'aide de la sous-échelle *Tension-Anxiety* provenant du questionnaire *Profile of Mood State (POMS)* chez 2992 patients. Leur statut de fonctionnement quotidien a été examiné lors de la même occasion au niveau de base, ainsi qu'un an plus tard. Les résultats obtenus indiquaient que le niveau d'anxiété présenté par les patients lors de la première évaluation prédisait de façon significative leur niveau de fonctionnement quotidien dans l'année suivante. Précisément, les niveaux élevés d'anxiété étaient associés avec un risque environ deux fois plus élevé d'éprouver des difficultés de fonctionnement, autant concernant les tâches quotidiennes et l'activité physique, que le fonctionnement social. Le statut de fonctionnement des patients étant en relation avec le degré de sévérité et la progression de la maladie cardiaque, ces résultats viennent appuyer les études rapportant un effet néfaste de l'anxiété sur la morbidité et la mortalité en raison d'un trouble cardiaque.

1.3.4 Résumé

Plusieurs des études recensées concernant le lien entre les troubles et symptômes d'anxiété et les MCV semblent suggérer une association significative. Il semble toutefois également exister dans les écrits actuels plusieurs études sur le sujet démontrant l'absence d'effets significatifs, rendant les avis plutôt mitigés concernant la nature de ces relations, comparativement à ce qui peut être observé dans le cas des symptômes de dépression et des troubles de l'humeur. Aussi, contrairement à ce qui était le cas dans les études concernant la dépression, la majorité des recherches sur l'anxiété prévoyait l'évaluation et l'inclusion additionnelle des symptômes dépressifs dans leurs modèles d'analyses, rendant ainsi plus précises les interprétations tirées de ces études. Il n'en demeure pas moins que plusieurs des études citées précédemment

n'incluaient pas l'évaluation et l'ajustement statistique des modèles en fonction des principaux facteurs de risques des MCV, tels que l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme, etc., soulignant la nécessité d'études supplémentaires outrepassant cette limite importante.

1.3.5 Résumé général et études rapportant des résultats non significatifs

Considéré de façon globale, l'ensemble des résultats émanant des études portant sur le lien entre la dépression et les MCV semblent suggérer une relation plutôt constante entre les troubles et/ou symptômes dépressifs et le développement ainsi que l'évolution de la maladie cardiaque. Toutefois, alors que plusieurs études ont permis d'établir une relation entre l'anxiété et les MCV qui soit indépendante de la dépression, très peu d'études évaluant les effets de la dépression ont aussi considéré l'effet potentiellement confondant de l'anxiété sur cette relation. Ainsi, tel que mentionné précédemment, il devient difficile de distinguer les effets attribuables à la dépression et/ou à l'anxiété (très souvent concomitantes), à l'aide de ces études.

En ce qui concerne l'anxiété, plusieurs auteurs ont observé la présence d'une relation significative et indépendante entre les symptômes anxieux et la morbidité, ainsi que la mortalité cardiovasculaire. Toutefois, les écrits concernant l'anxiété paraissent être moins nombreux, moins homogènes et plus récents. Par exemple, bien que ceci ne semble jamais avoir été observé dans le cas de la dépression, certains chercheurs ont rapporté une relation inverse entre l'anxiété et le risque ultérieur de mortalité (Herrmann et al., 2000; Mykletun, Bjerkeset, Dewey, Prince, Overland, & Stewart, 2007), ce qui suggérerait un effet protecteur de l'anxiété. Ceci ajoute inévitablement à l'inconstance des relations observées concernant l'anxiété et les MCV et, additionné au fait que peu d'études récentes aient considéré l'effet des troubles anxieux cliniques, plutôt que des symptômes d'anxiété auto-rapportés, vient encore démontrer la nécessité d'études supplémentaires sur le sujet.

Il est également important de noter que les études concernant la dépression et l'anxiété en tant que facteurs de risque des MCV continuent de s'accumuler et que

plusieurs d'entre elles suggèrent plutôt des résultats négatifs, soit en ce qui concerne la dépression, l'anxiété ou les deux (Herbst, Pietrzak, Wagner, White, & Petry, 2007; Lane et al., 2002; Lane, Lip, & Carroll, 2004; Mayou et al., 2000; Nicholson, Fuhrer, & Marmot, 2005). Ceci met donc en lumière l'importance de la reproduction méthodologique des études existantes et de la considération des importantes lacunes parfois observées dans les devis de recherche (p.ex. absence d'ajustement statistique pour les facteurs de risque traditionnels des MCV), lors de l'interprétation des résultats actuellement rapportés dans les écrits scientifiques.

1.4 Mécanismes unissant les troubles psychiatriques et les MCV

Malgré le nombre sans cesse grandissant d'études concernant les relations entre les troubles de l'humeur, l'anxiété et les MCV, les mécanismes sous-jacents à ces relations demeurent difficiles à comprendre et sont, de façon générale, relativement peu étudiés. À ce jour, quelques hypothèses ont tout de même été émises afin d'expliquer l'association entre ces variables. En règle générale, les mécanismes proposés peuvent être considérés en fonction de l'une ou l'autre des catégories suivantes, soit les mécanismes comportementaux ou les mécanismes physiologiques.

1.4.1. Mécanismes comportementaux liés à la dépression

Parmi les explications comportementales du lien entre la dépression et les MCV, les plus étudiées concernent notamment l'effet des troubles de l'humeur sur l'observance aux traitements, la sédentarité, la consommation d'alcool et le tabagisme. Plus spécifiquement, il a été proposé que les mécanismes responsables de la relation entre la dépression et les MCV concerneraient la tendance des patients dépressifs à adopter des comportements nuisibles à la santé (i.e. apport calorique excessif, sédentarité, tabagisme, consommation excessive d'alcool, faible observance à la médication, etc.), contribuant tous de façon importante au développement et à l'évolution des MCV. Plusieurs chercheurs ont effectivement démontré une relation significative entre la dépression ou la symptomatologie dépressive et des taux plus

élevés d'obésité (Heo, Pietrobelli, Fontaine, Sirey, & Faith, 2006), de sédentarité (De Moor, Beem, Stubbe, Boomsma, & De Geus, 2006; Galper, Trivedi, Barlow, Dunn, & Kampert, 2006; Oliver & Cronan, 2002; Piko & Keresztes, 2006), de tabagisme (De Moor et al., 2006; Galper et al., 2006) et de consommation excessive d'alcool (Lukassen & Beaudet, 2005). Cette tendance des patients dépressifs à s'engager dans des conduites nuisibles à leur santé se refléterait également, et de façon plus spécifique, dans une façon inadéquate de gérer leur santé, par exemple en n'adhérant pas aux traitements et recommandations prescrits par leur médecin. Ainsi, quelques études ont à ce jour permis d'observer que la symptomatologie dépressive était directement associée à de plus faibles niveaux d'observance aux traitements parmi des populations de patients atteints de MCV (Bane, Hughes, & McElnay, 2006; Gehi, Mangano, Pipkin, Browner, & Whooley, 2005). Ceci est d'un intérêt particulier, puisque le manque d'observance aux traitements constitue l'une des principales barrières dans le traitement des MCV et a été associé avec des taux plus élevés de morbidité et de mortalité cardiaque (Burke, Dunbar-Jacob, & Hill, 1997; Glynn, Buring, Manson, LaMotte, & Hennekens, 1994; Wei, MacDonald, Watson, & Murphy, 2007).

De plus, la symptomatologie dépressive a été significativement associée à de plus faibles sentiments d'auto-efficacité, définis comme étant les croyances d'une personne concernant sa capacité à produire les niveaux de performance requis, afin d'exercer une influence sur les événements qui affectent sa vie (Bandura, 1994), chez différentes populations telles que les patients épileptiques (DiIorio, Shafer, Letz, Henry, Schomer, & Yeager, 2006) ou atteints d'ostéoartrite (Maly, Costigan, & Olney, 2006). De faibles niveaux d'auto-efficacité peuvent à leur tour jouer un rôle indirect sur le pronostic cardiovasculaire, puisqu'ils ont été significativement associés à des niveaux de symptômes plus élevés, des limitations physiques, ainsi qu'à un moins bon état de santé général, chez des patients atteints de MCV (Sarkar, Ali, & Whooley, 2007). De façon opposée, des sentiments élevés d'auto-efficacité ont été associés avec une réduction des risques de MCV chez une population de femmes afro-américaines (Walcott-McQuigg, 2000). Finalement, le sentiment d'auto-efficacité semble jouer un rôle important quant à

la prédiction des comportements associés à la santé, incluant l'observance aux traitements, ce qui pourrait donc en partie expliquer l'adoption de comportements et de modes de gestion de la santé malsains et inappropriés de la part des personnes souffrant de dépression (DiMatteo, Lepper, & Croghan, 2000; Wallston, 1992).

1.4.2. Mécanismes comportementaux liés à l'anxiété

Tout comme ce qui a été décrit concernant la dépression, les mécanismes sous-jacents à la relation entre l'anxiété et les MCV concerneraient un ensemble de facteurs comportementaux. Il a par exemple été suggéré que les personnes anxieuses pourraient tenter de diminuer leurs symptômes anxieux par « l'auto-médicamentation » via une consommation plus importante d'alcool (Lawrence, Considine, Mitrou, & Zubrick, 2010) ainsi que par le tabagisme (Saban & Flisher, 2010; Strine et al., 2008). Certains chercheurs ont également observé des relations significatives entre la présence de symptômes anxieux et une incidence augmentée d'obésité (Smits, Rosenfield, Mather, Tart, Henriksen, & Sareen, 2010; Strine et al., 2008) et de sédentarité (De Moor et al., 2006; Galper et al., 2006). De plus, tout comme dans le cas de la dépression, il semblerait que l'anxiété soit associée à un manque d'observance aux traitements et recommandations des médecins traitant (Kuhl, Fauerbach, Bush, & Ziegelstein, 2009; American Psychiatric Association, 2000). Toutefois, tel qu'observé par le biais des études épidémiologiques sur les effets de l'anxiété, une inconstance subsiste quant aux résultats rapportés en regard des comportements liés à la santé chez les personnes anxieuses.

Alors que les résultats précédents suggèrent un lien entre l'anxiété et l'adoption de comportements inappropriés et nuisibles à la santé, d'autres chercheurs ont plutôt observé l'inverse. En effet, alors que les personnes dépressives manqueraient de motivation à adopter des comportements de santé, les personnes anxieuses pourraient avoir tendance à tout faire ce qu'ils peuvent pour éviter la maladie. Il a par exemple été rapporté que, parmi un échantillon de patients cardiaques, ceux souffrant de symptômes d'anxiété se présentaient significativement plus souvent aux établissements de santé que

les patients non anxieux (Deacon, Lickel, & Abramowitz, 2008; Katon, VonKorff, & Lin, 1992; Narrow, Regier, Rae, Manderscheid, & Locke, 1993). Étant généralement préoccupées par l'éventualité de la maladie, les personnes anxieuses porteraient une attention particulière à leurs symptômes physiques et consulteraient ainsi plus rapidement et plus fréquemment un médecin lorsqu'ils croient détecter une anormalité (Hoehn-Saric, McLeod, Funderburk, & Kowalski, 2004). Dans les cas où il y aurait réellement une affection, celle-ci serait alors diagnostiquée et traitée plus rapidement, améliorant ainsi le pronostic des personnes anxieuses. Il a également été démontré que les patients souffrant d'un trouble anxieux adhèreraient parfois plus aux traitements et recommandations des différents spécialistes de la santé, toujours dans le souci d'éviter la maladie ou d'en diminuer les conséquences (Kim, Park, Park, & Kim, 2010).

Les caractéristiques différentes associées à chacun des troubles anxieux pourraient en partie expliquer les résultats mitigés et parfois contradictoires obtenus dans le cadre des études portant sur l'anxiété. Par exemple, les gens souffrant d'un trouble panique, ou encore d'hypocondrie, portent habituellement une attention particulière à leurs sensations physiques et aux indices potentiels de symptômes qui pourraient survenir (American Psychiatric Association, 2000). Ils sont ainsi portés à consulter de façon régulière leur médecin et à sur-utiliser les services de santé. À ce sujet Antil et collaborateurs (2006) ont observé une relation significative entre la présence d'une symptomatologie anxieuse et une sur-observance aux recommandations médicales dans le cadre d'une étude portant sur la prévention du cancer du sein (Antill et al., 2006). Toutefois, cette caractéristique particulière est absente dans le cas d'autres troubles anxieux, par exemple dans le cas du trouble de phobie sociale, qui consiste davantage en une peur du jugement d'autrui (American Psychiatric Association, 2000). Ainsi, en raison de la diversité des symptômes associés à chacun des troubles anxieux et dépendamment de la symptomatologie anxieuse étudiée, l'anxiété peut parfois être associée à un manque d'observance, parfois à des comportements adéquats ou encore à une sur-observance (p.ex. sur-médication), laquelle peut devenir tout aussi nocive pour la santé qu'un manquement à ce niveau. À l'inverse, mis à part le trouble bipolaire,

les troubles de l'humeur partagent quant à eux sensiblement tous le même type de caractéristiques/symptômes. Ceci pourrait donc expliquer la constance des résultats rapportés concernant la dépression, contrairement à ce qui est observé lors des études portant sur les effets de l'anxiété.

1.4.3. Mécanismes physiologiques liés à la dépression

Alors que la première catégorie de mécanismes propose que les patients dépressifs augmentent leurs risques de MCV par l'adoption de comportements nuisibles, la seconde suggère que les gens souffrant de dépression présenteraient un déséquilibre au niveau des systèmes physiologiques impliqués dans la réaction face au stress, soit le système nerveux autonome (SNA) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Brièvement, le SNA est constitué du système nerveux sympathique (SNS) et du système nerveux parasympathique (SNP). Alors que le SNP, via la sécrétion de l'acétylcholine, est responsable de l'état de repos du corps et donc, du système nerveux, le SNS agit quant à lui en préparant le corps à l'action, afin de faire face aux différents stressors/dangers lorsqu'ils sont perçus. Ainsi, le neurotransmetteur acétylcholine est sécrété à la fois au niveau du SNP et du SNS. Toutefois, dans le cas du SNS, la sécrétion de l'acétylcholine stimule par la suite la sécrétion du neurotransmetteur noradrénaline et entraîne également la sécrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline, cette fois sous forme d'hormones, par les glandes surrénales. Cette réaction en chaîne permet ainsi au SNS d'augmenter l'activité en fonction des besoins de la personne à un moment précis dans le temps. Le SNS et le SNP agissent donc de façon synergique, afin de maintenir l'activité du SNA à un niveau optimal et ainsi permettre aux différents organes du corps (p.ex. cœur, intestins, vaisseaux sanguins) d'ajuster leur activité en fonction des différents stimuli et situations. Le SNA joue donc un rôle important dans la régulation du système cardiovasculaire, en permettant par exemple au SNP de diminuer le rythme cardiaque et au SNS de l'augmenter et d'augmenter la pression sanguine artérielle lorsque nécessaire (Goldstein, 2006). Il a toutefois été démontré que l'équilibre du SNA serait perturbé chez les patients souffrant

de dépression ou de symptômes dépressifs, ce qui augmenterait leurs risques de morbidité et de mortalité cardiovasculaire.

Certaines études ont effectivement démontré que la dépression et la symptomatologie dépressive étaient significativement associées avec une variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) amoindrie (Carney et al., 2001; Guinjoan et al., 2007). Une diminution au niveau de la VFC indique généralement une hyper-activation du système nerveux sympathique chez ces patients et a été associée à un risque plus élevé d'arythmie cardiaque et de mortalité cardiaque soudaine (Carney et al., 2001; Guinjoan et al., 2007). En effet, la dépression serait également associée à une instabilité de l'activité électrique du cœur (Nahshoni et al., 2004; Yeragani, Pohl, Jampala, Balon, Ramesh, & Srinivasan, 2000), ainsi qu'à un taux plus élevé d'arythmie cardiaque (Carney, Freedland, Rich, Smith, & Jaffe, 1993). Une étude visant à évaluer la réactivité cardiovasculaire des patients dépressifs en réaction à des stressors psychosociaux et physiologiques, a également démontré une réduction de la composante associée à la haute-fréquence de la VFC, indiquant cette fois-ci un affaiblissement au niveau du système nerveux parasympathique (Hughes & Stoney, 2000). Outre les atteintes au niveau de la VFC, les patients atteints d'un trouble de l'humeur semblent également présenter un rythme cardiaque accéléré au repos (Dawson, Schell, & Catania, 1977; Lahmeyer & Bellur, 1987). Certains chercheurs ont aussi observé une mauvaise récupération post-exercice au niveau de la fréquence cardiaque chez les patients souffrant de dépression majeure (Gordon et al., 2007, voir annexe D), une réactivité cardiovasculaire amoindrie en réaction à l'effort physique (Pelletier, Lavoie, Gordon, Arsenault, Campbell, & Bacon, 2009, voir annexe B), ainsi qu'une fonction diminuée des baro-réflexes au niveau du contrôle cardiaque (Watkins & Grossman, 1999). Le baro-réflexe se produit en réponse à la stimulation des barorécepteurs au niveau des artères carotides et de l'arche aortique, et contribue à la régulation de la pression sanguine artérielle via le contrôle de la fréquence cardiaque, la force des contractions cardiaques, ainsi que le diamètre des vaisseaux sanguins (Frayn & Stanner, 2005). L'ensemble des données précédentes suggère ainsi une fonction sympathique dominante

au niveau du système nerveux autonome des patients dépressifs. Une hyper-activation chronique du système nerveux sympathique peut avoir des conséquences importantes sur la santé cardiovasculaire et prédirait d'ailleurs la mortalité cardiaque ultérieure (Cole, Foody, Blackstone, & Lauer, 2000; La Rovere, Bigger, Marcus, Mortara, & Schwartz, 1998; Nolan et al., 1998; Tsuji et al., 1994).

Finalement, un mécanisme additionnel, cette fois de nature vasculaire mais tout de même régi par le SNA, est de plus en plus étudié concernant la relation entre la dépression et les MCV. Ce mécanisme consiste en une atteinte au niveau de la fonction endothéliale. Brièvement, l'endothélium constitue la paroi tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins et a notamment pour fonctions de réguler le tonus vasculaire, en plus de jouer un rôle dynamique dans le contrôle de la perméabilité et l'inflammabilité des vaisseaux sanguins (Harris & Matthews, 2004). Le dysfonctionnement au niveau de l'endothélium consisterait en un des premiers stades de développement de l'athérosclérose (Celermajer et al., 1992) et serait aussi prospectivement associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires (Schachinger, Britten, & Zeiher, 2000). En ce qui a trait au lien entre la dépression et le dysfonctionnement endothélial, notre équipe a notamment publié une étude ayant permis de démontrer que les patients de l'échantillon qui étaient atteints d'un trouble de dépression majeure présentaient un fonctionnement endothélial significativement amoindri ($F = 5.19$, $p < 0.01$), comparativement à ce qui était observé chez les participants sans dépression majeure et ce, indépendamment du statut cardiaque des participants et des principaux facteurs de risque des MCV (p.ex. tabagisme) (Lavoie, Pelletier, Arsenault, Dupuis, & Bacon, 2010, voir annexe C).

En ce qui a trait à l'axe HHS, il s'agit en fait d'une série de réponses hormonales (donc plus lentes mais aux effets plus durables que ceux du SNA) de la part de l'hypothalamus, sécrétant le facteur de libération de la corticotropine (FLC). Ceci, stimulant en retour la sécrétion de la corticotropine (ACTH) par l'hypophyse, ce qui provoque finalement la stimulation des glandes surrénales, qui sécrètent quant à elles les glucocorticoïdes dans le sang, dont le niveau agit par processus de rétroaction sur

l'hypothalamus et sa sécrétion de FLC (Frayn & Stanner, 2005). Brièvement, le type de glucocorticoïde le plus important concernant le système cardiovasculaire est le cortisol, constituant une hormone dont la sécrétion entraîne une augmentation du rythme cardiaque, une vasoconstriction, ainsi qu'une augmentation de la pression sanguine artérielle. Cette hormone joue également un rôle au niveau de la régulation du niveau d'inflammation systémique et peut augmenter le risque cardiovasculaire lorsque sécrétée excessivement de façon chronique (Wei, MacDonald, & Walker, 2004). Par exemple, l'activation chronique de l'axe HHS, et donc la sécrétion excessive de cortisol, a été associée au développement de l'hypertension artérielle (Whitworth, Mangos, & Kelly, 2000), à la résistance à l'insuline (Reynolds & Walker, 2003), ainsi qu'au dysfonctionnement endothélial (Baykan et al., 2007). Il a ainsi été suggéré qu'un des mécanismes expliquant les effets néfastes de la dépression sur le pronostic cardiovasculaire réside dans une hyper-activation de l'axe HHS chez les patients dépressifs. En effet la dépression a été significativement associée à des niveaux excessifs de cortisol et de FLC sanguins (Plotsky, Owens, & Nemeroff, 1998), en plus d'avoir été mise en relation avec des niveaux de fonctionnement endothélial amoindri, tel que discuté précédemment (Lavoie et al., 2010). Les patients souffrant de dépression présenteraient également un niveau d'inflammation systémique augmenté. Plus spécifiquement, bien que les glucocorticoïdes constituent en fait des agents anti-inflammatoires, l'hyper-sécrétion chronique de ces hormones entraînerait une désensibilisation au niveau de leurs récepteurs et donc, une diminution de la réponse de ces récepteurs à l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes (Cooney & Dinan, 1996).

1.4.4. Mécanismes physiologiques liés à l'anxiété

Puisqu'il semble exister un certain paradoxe concernant les effets potentiels des facteurs comportementaux sur le pronostic cardiaque des personnes anxieuses, il pourrait être justifié de croire que l'effet nuisible de l'anxiété sur les MCV serait davantage attribuable à des facteurs psychophysiologiques, tels que ceux ayant été

discutés précédemment. Tout comme dans le cas de la dépression, les mécanismes physiologiques impliquant l'anxiété passeraient majoritairement par un débalancement du SNA et de l'axe HHS. Plus spécifiquement, en ce qui concerne les atteintes du SNA, plusieurs chercheurs ont observé un lien entre l'anxiété et une VFC diminuée, suggérant une atteinte au niveau du système nerveux autonome chez les personnes anxieuses (Lavoie, Fleet, Laurin, Arsenault, Miller, & Bacon, 2004a; Yeragani et al., 1998; Yeragani, Tancer, Seema, Josyulab, & Desai, 2006). De plus, une étude menée par Fleet et collaborateurs (2005) a également permis d'observer un taux plus élevé d'ischémie myocardique, processus pouvant mener à l'IM, lors d'une attaque de panique provoquée en laboratoire, chez les patients cardiaques souffrant également d'un trouble panique (TP), comparativement au taux d'ischémie observé pendant l'attaque de panique provoquée chez les gens n'étant pas atteints d'un TP, ce qui suggère des processus autonomes différents et dysfonctionnels chez les patients cardiaques souffrant d'un TP (Fleet et al., 2005). Les résultats précédents semblent démontrer une fois de plus une hyper-activation sympathique chez les personnes anxieuses, augmentant également leur risque de morbidité et de mortalité cardiaque, entre autres par le fait qu'une stimulation sympathique excessive a été associée à un risque augmenté d'arythmie ventriculaire, ce qui augmente les risques de mortalité cardiaque (Coker, Koziell, Oliver, & Smith, 1984). Finalement, selon Kastrup et Ramos (2007), une activité exagérée du système nerveux sympathique pourrait aussi expliquer le risque excessivement élevé de mortalité post-infarctus chez les patients dépressifs et anxieux présentant des contractions ventriculaires prématurées à la suite de leur IM.

En ce qui concerne le débalancement du fonctionnement de l'axe HHS, certaines études ont permis d'observer des associations significatives entre la présence d'anxiété et des réponses hormonales inadéquates. Par exemple, tout comme ce qui a préalablement pu être observé concernant la dépression, dans le cadre de son étude portant sur l'évaluation du niveau urinaire de différentes catécholamines chez les personnes anxieuses, Hughes et al. ont observé des taux significativement plus élevés de norépinephrine et de cortisol chez les participants ayant obtenu des scores élevés au

STAI (Hughes, Watkins, Blumenthal, Kuhn, & Sherwood, 2004). Tel que discuté précédemment, la norépinephrine et le cortisol sont des hormones sécrétées par les glandes surrénales et, communiquant par processus de rétroaction avec l'hypothalamus, jouent un rôle dans la réponse de stress du corps humain. Selon les auteurs, un niveau excessif de norépinephrine pourrait contribuer au risque cardiovasculaire en favorisant entre autres la formation de la plaque graisseuse au niveau des artères (Anfossi & Trovati, 1996). Les patients anxieux présenteraient d'ailleurs une activité plaquettaire augmentée, ce qui contribue au risque d'obstruction des artères par la formation de la plaque (Kastrup & Ramos, 2007b). De plus, la sécrétion de cortisol a pour effet d'augmenter la pression artérielle sanguine, d'accélérer le rythme cardiaque et elle entraîne également la vasoconstriction, tous des phénomènes directement associés aux MCV (Whitworth, Williamson, Mangos, & Kelly, 2005). Aussi, de façon additionnelle à la sécrétion excessive de catécholamines, les patients anxieux présenteraient un niveau d'inflammation systémique augmenté, pouvant aussi contribuer à l'obstruction et au dysfonctionnement des vaisseaux sanguins (Narita et al., 2007). Finalement, tel que ce qui a été expliqué dans le cas de la dépression, les personnes souffrant d'anxiété verraient significativement plus souvent leur fonction endothéliale amoindrie, ce qui les prédisposerait au développement ultérieur, ou à l'évolution problématique, d'une pathologie cardiovasculaire (Narita et al., 2007).

1.5 Conséquences psychosociales associées à la forte prévalence des troubles psychiatriques en contexte médical

1.5.1 Augmentation de la détresse psychologique et coûts des soins de santé associés

L'ensemble des études discutées précédemment semble suggérer l'importance théorique de considérer les troubles de l'humeur ainsi que les troubles anxieux dans le cadre des investigations concernant la morbidité et mortalité cardiovasculaire. Ces études soulignent également l'importance clinique d'évaluer, prévenir et/ou traiter les troubles psychiatriques chez les patients atteints ou à risques de MCV. Actuellement, le manque au niveau de ce dépistage psychiatrique en contexte de soins primaires engendre

des conséquences monétaires et cliniques considérables. Certains chercheurs ont par exemple démontré que le choix de médication utilisée en vue du traitement des troubles de l'humeur et des troubles anxieux avait des répercussions économiques et cliniques importantes, notamment en regard du taux d'hospitalisation et d'utilisation des services de santé (Sheehan, Keene, Eaddy, Krulewicz, Kraus, & Carpenter, 2008). Par exemple, Sheehan et collaborateurs (2008) ont démontré que le coût associé aux services médicaux reçus des patients dépressifs et/ou anxieux sur une période de six mois pouvait passer de 3 284\$ américains à 5 744\$, en fonction du type de traitement offert aux patients. Une autre étude a également permis de démontrer qu'une observance adéquate aux traitements permettait de diminuer de façon significative les coûts des services médicaux offerts aux personnes adhérentes, versus ceux associés aux services médicaux consommés par les patients non adhérents aux différents traitements recommandés. De plus, les résultats de cette étude suggèrent qu'un changement de traitement chez les patients anxieux et dépressifs, en raison d'un mauvais diagnostic par exemple, engendrait des coûts médicaux encore plus importants que ceux associés à un manque d'observance à ces traitements, soulignant ainsi l'importance des investigations et références psychologiques adéquates en contexte de soins primaires (Cantrell, Eaddy, Shah, Regan, & Sokol, 2006). Il a également été démontré qu'environ 50% des patients référés de façon répétée à des cliniques médicales externes, en raison de symptômes physiques inexpliqués, souffriraient en fait d'un trouble dépressif ou anxieux (Smith, McGorm, Weller, Burton, & Sharpe, 2009). De plus, au moins 20% des patients consultant en contexte de soin primaire souffriraient d'un trouble psychiatrique et plus de 25% de la population développerait au moins un de ces troubles au cours de sa vie (Kastrup & Ramos, 2007a). Bien que le taux de prévalence des troubles psychiatriques soit très élevé dans la population générale et parmi les patients atteints d'une maladie chronique, un nombre étonnamment petit de ces désordres serait actuellement diagnostiqué et traité. Plus spécifiquement, des données provenant du *National Comorbidity Survey Replication* suggèrent par exemple que parmi la population générale, plus de 60% des patients présentant un trouble psychiatrique ne reçoivent

aucun traitement et qu'à peine 33% de ceux étant traités pour leur condition psychiatrique considèrent ce traitement « minimalement adéquat » (Wang, Lane, Olfson, Pincus, Wells, & Kessler, 2005).

De plus, une étude menée par Fleet et collaborateurs (1996) a permis de constater que 25% des patients se présentant à l'Urgence de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) en raison de douleurs thoraciques souffraient d'un trouble panique (TP). De façon additionnelle, 25% de ces patients rapportaient avoir pensé à se suicider dans la semaine précédant leur visite à l'urgence, contre 5% des patients ne souffrant pas d'un TP (Fleet, Dupuis, Marchand, Burelle, Arsenault, & Beitman, 1996). Un suivi d'une période de deux ans des participants de cette étude a également servi à démontrer que 40% des patients qui souffraient d'un TP au niveau de base s'est représenté à l'urgence en raison de douleurs thoraciques au moins une fois au cours de l'année qui venait de s'écouler, contre seulement 14% des patients sans TP au niveau de base. Aussi, 31% des patients avec un TP avait été hospitalisés au moins une fois au cours de l'année, contre 11% de ceux sans TP au niveau de base. Les résultats de cette étude ont également démontré que seulement 22% de tous les patients ayant été diagnostiqués avec un TP ont reçu une forme ou une autre de traitement psychologique en vue du traitement de leurs symptômes (Fleet, Lavoie, Martel, Dupuis, Marchand, & Beitman, 2003). L'ensemble des résultats précédents paraît ainsi indiquer qu'un nombre important de patients, se présentant en contexte de soins primaires, reçoit des traitements répétés pour la mauvaise condition médicale, ou ne reçoit aucun traitement, augmentant de ce fait la détresse des patients continuant de souffrir malgré les traitements prodigués et les coûts reliés aux services médicaux offerts à répétition.

En résumé, puisque les troubles anxieux et de l'humeur semblent associés à des risques plus élevés de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, le manque au niveau de l'évaluation et du traitement psychologique en contexte médical paraît non seulement assombrir le pronostic cardiovasculaire des patients, mais également engendrer de la détresse chez ces patients n'étant pas traités pour leur condition psychologique, ainsi qu'augmenter les coûts médicaux non nécessaires à la société.

1.5.2 Conséquences associées aux examens diagnostiques et de dépistage des MCV

Étant donné l'existence possible de potentiels corrélats physiologiques et comportementaux reliés aux troubles de l'humeur et des troubles anxieux, une autre conséquence possiblement engendrée par la forte prévalence de ces désordres psychiatriques en contexte médical mérite une attention particulière. En effet, les atteintes au niveau du système nerveux autonome (p.ex. VFC amoindrie), ainsi que certaines caractéristiques cognitives et comportementales (p.ex. peur des sensations physiques, manque de motivation, fatigue importante) associées à la dépression et à l'anxiété pourraient possiblement influencer et peut-être parfois même fausser les résultats obtenus dans le cadre d'examens médicaux. Notre groupe de recherche a par exemple publié une étude ayant permis de démontrer que le trouble de dépression majeure (évalué à l'aide du *Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD*), ainsi que la présence de symptômes dépressifs (évalués à l'aide du *BDI-II*), influençaient de façon significative les résultats obtenus par les patients lors d'un test à l'effort visant un diagnostic d'ischémie myocardique (Lavoie et al., 2004b). Les patients dépressifs atteignaient une fréquence cardiaque maximale prédite (%FCMP) moins élevée, un nombre de METS (metabolic equivalents) également moins élevé et marchaient moins longtemps que les patients non dépressifs, tous des facteurs indiquant un effort physique, ou capacité fonctionnelle, amoindri chez les patients souffrant de dépression (p entre .001 et .05). Les résultats de cette étude suggéraient également que la dépression majeure pouvait influencer le diagnostic d'ischémie résultant des tests effectués, en fonction de la méthode d'investigation utilisée. Ainsi, lorsque l'électrocardiogramme (ECG) était utilisé (méthode moins coûteuse, plus commune et dont la validité dépend en partie de l'effort physique déployé par le patient (Mansi, 2008), 30% des patients atteints de dépression majeure recevait un diagnostic d'ischémie myocardique, contre 48% des patients non dépressifs ($p < .0001$). Lorsque le single-photon-emission computed tomography (SPECT) était plutôt utilisé (méthode plus coûteuse, requérant la médecine nucléaire et dont la validité dépend beaucoup

moins de l'effort physique émis par le patient (Anagnostopoulos et al., 2004; Mansi, 2008), le taux de diagnostic d'ischémie myocardique était sensiblement le même parmi les patients atteints de dépression majeure et les patients non dépressifs (40% vs. 45%, $p = .23$).

Un second groupe de chercheurs a également évalué l'impact des symptômes dépressifs et anxieux sur la performance des patients lors d'un test de marche (six-minute walking test, 6MWT) constituant un indicateur de la tolérance à l'effort, communément utilisé en contexte de réhabilitation cardiaque (Bettinardi et al., 2004). Les résultats de l'étude en question ont indiqué que les symptômes dépressifs, mais non les symptômes anxieux, étaient prédictifs d'une capacité fonctionnelle amoindrie à l'effort, indépendamment du degré de sévérité de la maladie des patients. De façon plus spécifique, les patients dépressifs atteignaient une moins longue distance de marche et rapportaient un niveau de fatigue et d'épuisement significativement plus élevé que les patients non dépressifs (p entre .008 et .04). Les résultats précédents semblent ainsi suggérer que la présence de dépression peut influencer le dépistage des MCV, ce qui pourrait être en partie explicable par le fait que les patients dépressifs démontrent souvent un manque d'énergie, une motivation amoindrie, une fatigue importante et moins d'intérêt dans les activités quotidiennes (American Psychiatric Association, 2000). Ces symptômes caractéristiques affecteraient donc possiblement la performance des patients lors des tests à l'effort communément utilisés et requérant un %FCMP et une durée d'effort minimale afin que le test soit jugé valide (Mansi, 2008).

En ce qui concerne l'impact des troubles anxieux sur les résultats d'investigations au niveau cardiaque spécifiquement, une seule étude semble avoir été menée (voir ci-haut Bettinardi et al., 2004) et démontrait une absence d'effet significatif de l'anxiété. Toutefois, une récente étude de Giardino et collaborateurs (2010) avait pour objectif d'évaluer les effets des symptômes anxieux sur la capacité fonctionnelle et les symptômes de dyspnée lors d'un 6MWT, chez des patients atteints d'emphysème (Giardino et al., 2010). Les résultats obtenus grâce à cette étude indiquaient que les symptômes d'anxiété (évalués à l'aide du *STAI*) étaient significativement associés à une

capacité fonctionnelle amoindrie lors du test à l'effort, comparativement à ce qui était observé chez les patients non anxieux. Ainsi, la présence d'anxiété était associée à une moins longue distance parcourue, un niveau d'effort maximal moins élevé, et des symptômes de dyspnée plus importants (p entre .001 et .04). Ces résultats semblent donc suggérer un effet potentiel de l'anxiété sur la performance des patients lors d'un test à l'effort. Tel qu'expliqué plus haut, une performance amoindrie lors d'un test à l'effort peut influencer les résultats obtenus et conséquemment, le diagnostic subséquent posé. Puisque l'étude précédente impliquait un échantillon de patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique et que les résultats obtenus vont à l'encontre de ce qui a été observé dans le cadre de l'étude effectuée par Bettinardi chez des patients cardiaques, des études additionnelles paraissent nécessaires afin d'être en mesure de se prononcer quant à l'impact de l'anxiété sur le processus d'investigation en matière de santé cardiovasculaire spécifiquement.

1.6 Limites des études antérieures

À première vue, l'ensemble des études présentées dans le cadre des sections précédentes semble suggérer l'importance théorique, mais également clinique, de considérer les troubles de l'humeur et les troubles anxieux en contexte de recherche et de soins cardiologiques primaires et tertiaires. Tel que mentionné dans les différentes sections de ce premier chapitre, il importe toutefois de tenir compte de certaines limites méthodologiques, parfois très importantes, lors de la considération de la validité des résultats recensés. Premièrement, dans plusieurs des études effectuées auprès de patients ayant subi un IM, les symptômes anxieux et dépressifs ont été évalués immédiatement après l'IM pendant l'hospitalisation (Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995; Lesperance, Frasure-Smith, & Talajic, 1996; Moser & Dracup, 1996; Thomas et al., 1997). La nature stressante que représente le contexte hospitalier ainsi que l'événement cardiaque comme tel peut constituer un élément confondant susceptible de biaiser les résultats obtenus lors de l'évaluation psychiatrique. Ainsi, le niveau de symptômes anxieux et/ou dépressifs présenté par les patients pourrait avoir été influencé par le

degré de sévérité de la maladie cardiaque ou par la nature sévère ou aiguë de l'événement en soi, rendant donc difficile la classification psychologique des patients. Les études antérieures ne fournissent également que très peu d'informations concernant l'impact de la dépression et des troubles anxieux à différents stades de l'évolution de la MCV. En effet, la majorité d'entre elles ont été menées auprès de patients venant tout juste de subir un événement cardiaque ou étant déjà atteints d'une MCV diagnostiquée. Par conséquent, afin d'être en mesure d'évaluer le rôle que jouent les troubles psychiatriques dans l'accélération du développement de la maladie cardiaque, il semble indispensable de mener des études supplémentaires auprès de populations plus diversifiées, par exemple chez les gens en santé, les gens atteints de MCV mais dont l'état de santé est stable ou encore chez les gens à risques de MCV mais sans diagnostic.

Deuxièmement, il est également important de noter que dans plusieurs des études mentionnées précédemment, la présence des symptômes psychologiques étaient évaluée à l'aide de questionnaires auto-complétés (Frasure-Smith & Lesperance, 2003; Herbst et al., 2007; Herrmann et al., 2000; Lane et al., 2002; Shibeshi, Young-Xu, & Blatt, 2007). Les résultats étaient ainsi dichotomisés en fonction d'un score prédéterminé pour établir la présence ou l'absence de la symptomatologie évaluée. Puisque le choix du score précis à partir duquel les participants sont catégorisés est déterminé de façon subjective et peut influencer les résultats obtenus lors des analyses, cette façon de faire pourrait remettre en question la signification clinique des interprétations découlant de ces évaluations.

Troisièmement, plusieurs des études précédentes n'ont pas inclus l'évaluation des facteurs confondants ayant possiblement un impact sur le pronostic médical des patients inclus dans l'échantillon (Allonier et al., 2004; Bowen, Senthilsevan, & Barale, 2000; Fan, Strine, Jiles, & Mokdad, 2008; Nicholson, Fuhrer, & Marmot, 2005; Weitoft & Rosen, 2005). Ainsi, certaines variables telles que la sévérité de la maladie, l'obésité, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, etc. n'ont pas été incluses dans les modèles d'analyses statistiques, rendant difficile l'évaluation des effets étant indépendamment expliqués par la dépression (et symptômes dépressifs) et les troubles

anxieux (et symptômes anxieux) dans la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Dans le même ordre d'idée, plusieurs des auteurs rapportant des résultats quant à la nature des liens entre la dépression, l'anxiété et les MCV n'ont évalué qu'un des deux désordres psychologiques ou encore, n'ont pas inclus l'un et l'autre désordre en tant que co-variable dans les modèles d'analyses statistiques (Albert et al., 2005; Eaker et al., 2005; Fan et al., 2008; Jiang et al., 2004; Shibeshi, Young-Xu, & Blatt, 2007; Todaro, Shen, Niaura, Spiro, & Ward, 2003; Weitoft & Rosen, 2005). Ceci rend donc impossible l'évaluation des effets respectifs indépendants et l'effet de la combinaison de ces deux troubles sur les différentes composantes associées aux MCV. Tel que mentionné précédemment, ceci constitue une limite importante étant donné le taux disproportionnellement élevé de concomitance entre la dépression et l'anxiété (Aina & Susman, 2006; American Psychiatric Association, 2000; Katon, Lin, & Kroenke, 2007; Kessler, Nelson, McGonagle, Liu, Swartz, & Blazer, 1996), ainsi que les nombreuses caractéristiques cliniques qu'elles partagent (p.ex. difficultés au niveau du sommeil, fatigue, agitation, difficultés de concentration) (American Psychiatric Association, 2000).

Quatrièmement, il paraît également important de considérer le fait que certaines des études constituant les écrits actuels ont été effectuées auprès d'échantillons constitués d'hommes ou de femmes uniquement (Denollet et al., 2009; Kawachi et al., 1994; Kubzansky et al., 2009; Kubzansky et al., 2007), limitant ainsi la généralisation des résultats observés. De plus, quoi que peu nombreuses, certaines études ont aussi été menées auprès d'échantillons composés d'un petit nombre de participants souvent catégorisés en fonction d'un groupe psychiatrique (diminuant d'autant plus le nombre de sujets par groupe) (Benninghoven, Kaduk, Wiegand, Specht, Kunzendorf, & Jantschek, 2006; Frasure-Smith, Lesperance, & Talajic, 1995; Kennedy et al., 1987), affaiblissant par le fait même la puissance statistique et la validité des résultats obtenus.

Cinquièmement, une seule étude (Bettinardi et al., 2004) a été menée dans le but d'évaluer les effets potentiels de l'anxiété sur les résultats obtenus à l'aide de certaines méthodes de dépistage de l'ischémie myocardique. Plusieurs de ces études ont été

effectuées dans le cas de la dépression et celles-ci suggèrent un effet néfaste/confondant de cette affection psychologique. Étant donné le taux très élevé de concomitance entre la dépression et l'anxiété, ainsi que les caractéristiques partagées par ces deux troubles, il semble indispensable de reproduire ces études dans le but d'évaluer de façon adéquate les effets spécifiques de l'anxiété sur l'exactitude des différentes méthodes d'investigation au niveau cardiovasculaire.

À la lumière des limites méthodologiques discutées, ainsi que de l'ancienneté et/ou le petit nombre de certaines des recherches effectuées, des études supplémentaires paraissent nécessaires. Par exemple, des études concernant l'impact des troubles anxieux sur les méthodes d'investigations cardiologiques apporteraient un complément d'information aux écrits actuels. Aussi, des études prévoyant des devis de recherche prospectifs utilisant des outils d'évaluation diagnostiques et valides des troubles psychiatriques et prévoyant des modèles d'analyses statistiques complets et appropriés, incluant des échantillons diversifiés et de taille convenable seraient souhaitables,.

1.7. Objectifs et hypothèses de la présente thèse

L'objectif général de la présente thèse consiste à mieux caractériser les contributions, uniques et indépendantes, des troubles de l'humeur et des troubles anxieux au risque cardiovasculaire. Plus spécifiquement, ce projet doctoral a pour objectif d'évaluer l'effet des troubles de l'humeur et anxieux sur la sensibilité de certaines méthodes d'investigation cardiovasculaire, ainsi que sur la morbidité cardiaque et la mortalité générale. Ces questions seront évaluées sur un échantillon composé de patients avec et sans MCV, ainsi que de patients à risques de développer une MCV, référés entre septembre 1998 et juin 2002 à l'Institut de Cardiologie de Montréal, afin de passer un test de perfusion myocardique à l'effort.

Premier article : Spécifiquement, l'objectif primaire abordé dans le premier article consiste à vérifier si la présence d'un trouble anxieux chez les patients nuit à la capacité de détection de l'ischémie myocardique, à l'aide d'un test à l'effort utilisant l'électrocardiogramme et d'un test de perfusion myocardique utilisant le SPECT.

L'objectif secondaire implique d'évaluer l'impact des troubles anxieux sur la performance des patients lors du test à l'effort.

Hypothèses: 1. La présence d'un trouble anxieux chez les patients référés pour un test de perfusion myocardique à l'effort augmentera le taux de résultats faussement négatifs (faux négatifs) lors de l'investigation pour ischémie myocardique, à l'aide de l'électrocardiogramme uniquement. À l'inverse, nous estimons que la présence d'un trouble anxieux ne sera pas associée au taux de « faux négatifs » lors de la détection de l'ischémie myocardique à l'aide du SPECT. 2. Les patients anxieux devraient démontrer une performance amoindrie (en termes de durée, de METS et du niveau d'effort maximal atteint) lors de leur test à l'effort, comparativement à ce qui sera observé chez les patients non anxieux.

Deuxième article : L'objectif primaire présenté dans le deuxième article vise à mesurer l'impact prospectif et indépendant des troubles de l'humeur (incluant la dépression majeure et mineure, la dysthymie, et le trouble bipolaire) et des troubles anxieux (incluant le trouble panique, le trouble d'anxiété généralisée et les troubles anxieux non spécifiés) sur l'occurrence future de la mortalité générale et des événements cardiovasculaires (incluant: mortalité cardiaque, IM non fatal, événements vasculaires cérébraux (AVC) et/ou procédures de revascularisation, soit intervention percutanée et chirurgie de pontage coronarien) chez les patients référés pour un test à l'effort en Médecine nucléaire. L'objectif secondaire consiste quant à lui à évaluer les effets des troubles de l'humeur et des troubles anxieux sur le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires chez les patients avec et sans MCV respectivement.

Hypothèse: 1. À la fois la présence des troubles de l'humeur et des troubles anxieux aura un effet significatif sur la mortalité générale et la morbidité cardiovasculaire ultérieure. Ainsi, les patients qui présentaient un trouble de l'humeur ou un trouble anxieux lors de leur évaluation au niveau de base seront plus à risques de mortalité générale et d'événements cardiovasculaires (incluant: mortalité cardiaque, IM non fatal, événements

vasculaires cérébraux (AVC) et/ou procédures de revascularisation, soit intervention percutanée et chirurgie de pontage coronarien) au cours des neuf années qui suivront, que les patients qui ne présentaient pas de trouble de l'humeur ou de trouble anxieux. 2. Les effets des troubles de l'humeur et des troubles anxieux sur le pronostic cardiovasculaire seront plus importants chez les patients atteints de MCV, comparativement à ce qui sera observé chez les participants ne rapportant pas d'histoire de MCV.

CHAPITRE II
PRÉCISIONS MÉTHODOLOGIQUES

2.1 Contexte méthodologique

Une description détaillée de la méthodologie utilisée dans le cadre de chacune des deux études sera présentée à l'intérieur des deux articles constituant les chapitres trois et quatre de la présente thèse. Il paraît toutefois indiqué d'apporter ici quelques précisions permettant de mettre en contexte le niveau de base et le suivi de cette étude, l'étude DECADE : Depression Effects on Coronary Artery Disease Events.

Participants

L'échantillon utilisé dans le cadre des présentes études est constitué de 2460 patients référés pour un test à l'effort au département de médecine nucléaire de l'Institut de cardiologie de Montréal entre 1998 et 2002. Seuls les patients spécifiquement référés pour un *Single-Photon-Emission Computed Tomography* (SPECT) à l'effort ont été approchés. À la suite de leur test effectué à l'aide du SPECT, les patients se sont vus offrir de participer à une entrevue psychiatrique structurée, le PRIME-MD, afin d'évaluer la présence d'un trouble de l'humeur et/ou d'anxiété et ils ont finalement complété un questionnaire sociodémographique et médical. Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'ICM et tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé à la collecte des données effectuée au niveau de base ainsi qu'à l'accès, par l'équipe de recherche, à leurs dossiers médicaux électroniques conservés par les institutions gouvernementales (i.e. Régie de l'assurance maladie du Québec, RAMQ, MedEcho, Institut de la statistique du Québec, ISQ).

Critères d'inclusion et d'exclusion au niveau de base

Afin d'être éligibles à l'étude, les patients approchés devaient être âgés entre 18 et 75 ans et parler et comprendre le français ou l'anglais de façon à être en mesure de consentir de façon éclairée à l'étude et de compléter les évaluations nécessaires à leur participation. Les patients étaient toutefois exclus s'ils rencontraient l'une des conditions suivantes : présenter une condition médicale conférant un risque plus élevé

de morbidité que la MCV (p.ex. cancer); être un patient admis à l'hôpital lors du recrutement (i.e. être hospitalisé ou en consultation à l'Urgence); avoir souffert d'un événement cardiovasculaire majeur (p.ex. IM) à l'intérieur des quatre semaines précédant le recrutement; ou être médicalement instable au moment du recrutement (p.ex. présenter une angine instable). Tous les patients ayant participé à la collecte de données au niveau de base étaient éligibles à l'étude de suivi.

Procédures utilisées au niveau de base

La journée de leur test à l'effort, les patients se sont vus injectés un radio-isotope (Tc-99m-SESTAMIBI) au maximum de leur effort et ont été équipés du matériel nécessaire à la passation d'un électrocardiogramme (ECG), lors de la passation de leur test à l'effort au tapis roulant à l'aide du protocole de Bruce. L'examen au tapis roulant était suivi, 45 minutes plus tard, de la prise d'images thoraciques à l'aide du SPECT. Les données relatives à la réactivité cardiovasculaire ainsi qu'à la performance à l'effort ont été recueillies en totalité lors du test à l'effort, alors que les patients étaient tenus de prendre leur médication habituelle. Suite à ce deuxième examen, les patients ont été rencontrés par une assistante de recherche qui a alors recueilli leur consentement à l'étude et certaines données médicales et mené une entrevue psychiatrique (*PRIME-MD*) afin d'évaluer la présence des troubles de l'humeur et des troubles anxieux. L'entrevue psychiatrique a été effectuée à la suite du test à l'effort afin d'éviter les biais dans la performance à l'effort, en raison de la nature psychologique et potentiellement stressante de l'entrevue psychiatrique et médicale. Finalement, les résultats obtenus à l'aide de l'ECG et du SPECT ont été recueillis dans les 24 heures suivant l'examen, mais à la suite des entrevues, de sorte que l'assistante de recherche ignorait les résultats du test à l'effort des patients au moment de l'évaluation psychologique.

Évaluation de la réactivité cardiovasculaire et de la performance à l'effort

Les indices relatifs à la réactivité cardiovasculaire, soit la pression artérielle systolique et diastolique, le rythme cardiaque et le produit pouls-pression au repos et

toutes les deux minutes jusqu'au maximum de l'effort lors de l'exercice, ont été recueillis à l'aide d'une configuration standard d'ECG de 12 dérivations (Marquette Medical Systems Inc., Milwaukee, WI) et d'un sphygmomanomètre manuel (Welch Allyn Tyco-767 series, Skaneateles Falls, NY). Les indices ayant trait à la performance (durée, METS, % de la fréquence cardiaque maximale prédite) ont quant à eux été obtenus par la consultation du rapport d'examen des patients.

Évaluation de l'ischémie myocardique

La présence d'ischémie myocardique en fonction de l'ECG était évaluée par un cardiologue en évaluant la dépression au niveau du segment ST sur les enregistrements obtenus à l'aide de l'ECG. L'ischémie myocardique était définie comme étant une dépression horizontale ou descendante du segment ST $\geq 1\text{mm}$ (0.1 mV) pendant au moins une minute, comparativement à ce qui était observé lors du niveau de base à l'état de repos. Les patients présentant au moins une dépression du segment ST durant au moins une minute étaient ainsi classifiés comme ayant un test à l'effort électriquement positif. Le technologue en électrophysiologie évaluait également la présence de douleur thoracique au maximum de l'effort effectué par les patients. Ceux ayant alors rapporté une douleur à la poitrine, comparativement à ce qui était ressenti au repos, étaient considérés comme ayant un test à l'effort cliniquement positif. L'évaluation d'un déficit de perfusion myocardique en fonction du SPECT (modèle Irix-3, Philips, Cleveland, Ohio) était effectuée par un nucléiste spécialisé en cardiologie. Tous les cas « limites » étaient réévalués par au moins deux nucléistes qui devaient atteindre un consensus, afin que les patients reçoivent un diagnostic positif d'ischémie myocardique en fonction du SPECT.

Évaluation des troubles de l'humeur et des troubles anxieux

La présence des troubles de l'humeur et des troubles anxieux a été évaluée chez les patients, la journée de leur test à l'effort à l'aide du PRIME-MD, (Spitzer et al., 1994). Cet outil se veut une entrevue psychiatrique semi-structurée permettant le

dépistage des troubles anxieux et de l'humeur les plus souvent retrouvés en contexte de soins primaires et tertiaires. Dans le cadre de la présente thèse, cette entrevue a ainsi été utilisée afin d'identifier les troubles psychiatriques suivants : trouble panique, trouble d'anxiété généralisée, « autre » trouble anxieux, dépression majeure, dépression mineure, dysthymie et trouble bipolaire. Le PRIME-MD est constitué de deux parties, soit une première section dépistage, le *Patient Health Questionnaire* (PHQ), dont les résultats permettent d'indiquer à l'intervieweur de poursuivre ou non, l'entrevue à l'aide de la deuxième section servant de « checklist » diagnostique. Celle-ci prévoit un algorithme précis permettant un diagnostic basé sur les critères du DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000). Cet outil d'évaluation démontre une fidélité (p.ex. kappa = .71 pour la dépression majeure), une sensibilité (p.ex. 83% pour la dépression majeure), ainsi qu'une spécificité (p.ex. 88% pour la dépression majeure) comparable à celle d'entrevues cliniques plus longues, telle que le *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID, (Spitzer, Kroenke, Williams, & and the Patient Health Questionnaire Primary Care Study, 1999). Le *PRIME-MD* comporte également l'avantage de pouvoir être administré en environ 15 minutes et ainsi être facilement utilisable en contexte hospitalier. Il est aussi disponible en version électronique, facilitant d'autant plus l'utilisation des algorithmes diagnostiques.

Procédures utilisées lors du suivi

Les données recueillies au niveau de base ont été utilisées afin de recontacter les participants et effectuer un suivi de leur état de santé sur une période moyenne de 8.8 années. Ainsi, au cours de l'année 2009, l'ensemble des données médicales relatives à chacun des patients de l'échantillon initial a été obtenu auprès d'institutions gouvernementales, soit la RAMQ, MedEcho et l'ISQ, pour l'ensemble de la période comprise entre la date de recrutement des patients au niveau de base (entre 1998 et 2002) et le 31 décembre 2008 (date de fin d'extraction des données). L'approbation initiale de la Commission de l'accès à l'information (CAI) a été préalablement obtenue pour l'ensemble des données extraites auprès de la RAMQ, MedEcho et de

l'ISQ. Les détails concernant les procédures additionnelles utilisées lors du suivi et non présentées dans le cadre des chapitres trois et quatre sont rapportés dans la section 2.2 ci-dessous.

Collecte des données de suivi auprès de la RAMQ et de MedEcho: Évaluation des événements cardiovasculaires majeurs

L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients au cours des 8.8 années qui ont suivi leur évaluation psychiatrique au niveau de base a été évaluée par la consultation des banques de données provinciales de la RAMQ et de MedEcho (à l'exception de la mortalité cardiaque évaluée par le biais de l'ISQ). Ces institutions conservent l'ensemble des données d'hospitalisation (MedEcho) et des données relatives aux services de santé dispensés aux patients (diagnostics, ordonnances, interventions : RAMQ) et étant facturables au gouvernement de la part des dispensateurs et des établissements de soins. Les événements cardiovasculaires ont ainsi été catégorisés en fonction de la procédure standard émise par l'Organisation mondiale de la santé (Luepker, Evans, McKeiguw, & Reddy, 2004) et regroupent : la mortalité cardiaque, les IM non-fatals, les procédures de revascularisation (interventions percutanées et chirurgies de pontages coronariens) et les événements cérébrovasculaires (AVC).

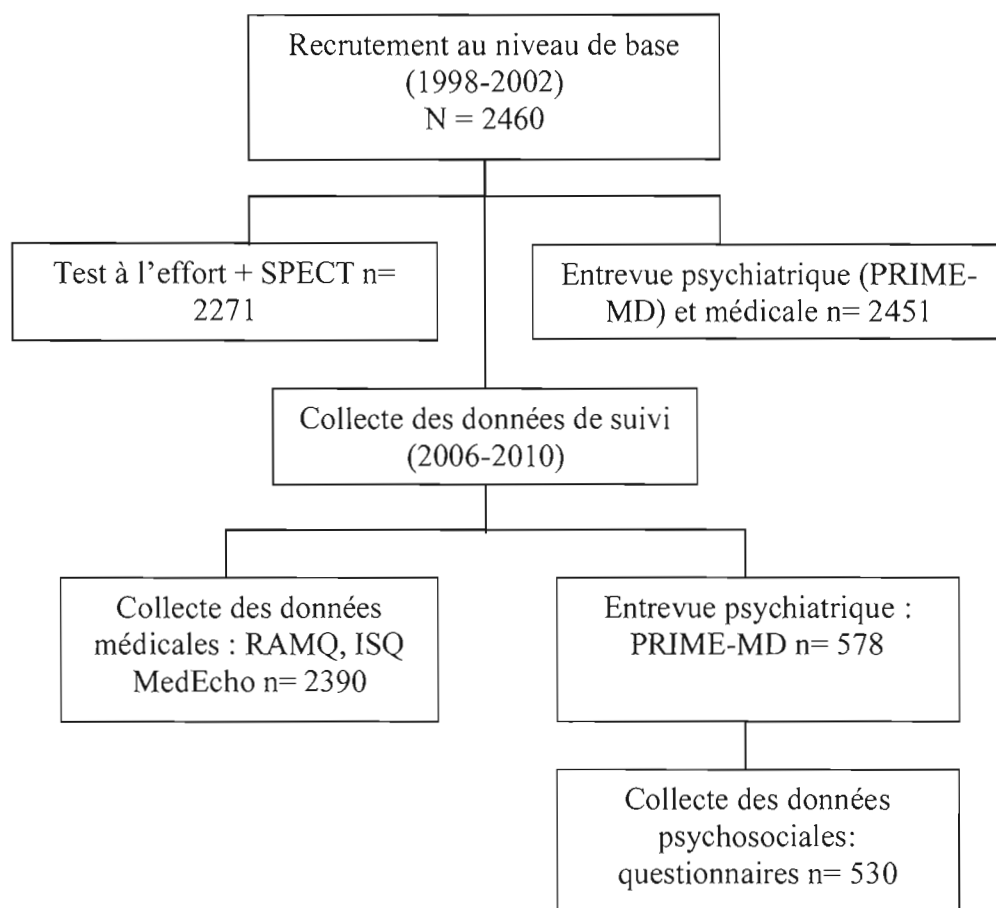
Collecte des données de suivi auprès de l'ISQ : Évaluation de la mortalité

Les données relatives à la mortalité cardiaque et la mortalité générale (toutes causes de mortalité) étant survenues durant la période de suivi ont été obtenues par la consultation des banques de données de l'ISQ. Celles-ci contiennent notamment la date du décès, la cause principale du décès en fonction de la CIM, ainsi que neuf causes secondaires de décès, toujours en fonction de la CIM. Dans le cadre des analyses présentées dans le deuxième article de cette thèse, la cause principale de décès a été utilisée afin de déterminer les mortalités cardiaques.

2.2 Complément méthodologique relatif à l'étude DECADE

Le deuxième article de la présente thèse contient les résultats constituant le cœur du projet DECADE, soit l'étude prospective des liens entre les troubles de l'humeur et anxieux et l'incidence des événements cardiovasculaires chez les patients avec et sans MCV. Aussi, bien que le contexte de la thèse ne permette pas une élaboration détaillée en ce sens, il paraît pertinent, d'un point de vue scientifique, de mentionner que le projet doctoral DECADE a permis la collecte d'une riche banque de données allant au-delà de ce qui a pu être présenté dans le cadre du deuxième article. L'ensemble des données recueillies dans le cadre de ce projet doctoral permettra ainsi de préciser plusieurs des résultats de recherche présentés dans cette thèse et d'élaborer de façon pointue la compréhension des liens entre les troubles psychiatriques et les MCV. Brièvement, en plus des résultats rapportées dans le deuxième article de la thèse, le projet DECADE incluait la collecte de données relatives à la motivation des patients envers l'observance aux médicaments, au sentiment d'auto-efficacité envers la prise en charge de leur santé, à leur identification relative au genre (féminité/masculinité), à la symptomatologie dépressive et anxieuse, etc. Dans le cadre de ce projet, une entrevue psychiatrique semi-structurée (PRIME-MD) a également été menée auprès d'un sous-échantillon de 578 patients. Les données obtenues lors de ces entrevues permettront par exemple d'évaluer l'effet de la continuité/chronicité des troubles psychiatriques sur les facteurs physiologiques, ainsi que la chronologie relative à l'ordre d'apparition des troubles psychiatriques et des événements cardiovasculaires.

2.3 Organigramme représentant le cheminement des participants à travers l'étude



* Le nombre de participants à travers les différentes étapes de l'étude varie en fonction des critères d'inclusion spécifiques et des données manquantes, lesquels sont détaillés à l'intérieur des chapitres trois et quatre.

CHAPITRE III

THE IMPACT OF ANXIETY DISORDERS ON ASSESSMENT OF MYOCARDIAL
ISCHEMIA AND EXERCISE STRESS TEST PERFORMANCE

Article publié: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2011, 31,
60-66.

The impact of anxiety disorders on assessment of myocardial ischemia and exercise stress test performance

Roxanne Pelletier, M.Ps.^{1,2}, Simon L. Bacon, PhD^{1,3,4}, Catherine Laurin, PhD^{1,4}, André Arsenault, MD¹, Richard P. Fleet, MD, PhD¹, Kim L. Lavoie, PhD^{1,2,3}

¹Montreal Behavioural Medicine Center, Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec Canada

²Department of Psychology, University of Quebec at Montreal (UQAM), Montreal, Quebec, Canada

³Montreal Behavioural Medicine Center, Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada

Abbreviated title: Anxiety and ECG assessment of myocardial ischemia

Key words: Anxiety, Myocardial ischemia, Exercise stress test, SPECT, Depression

Corresponding Author:

Kim L. Lavoie, PhD, Research Center, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger, Montreal, Quebec, H1T 1C8, Canada,

Telephone: (514) 338-2222 ext. 3709

Email: k-lavoie@crhsc.rtss.qc.ca

Financial support:

The authors acknowledge support from salary awards from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) (SLB & KLL), grant support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: MOP 79445) (SLB) and the Heart and Stroke Foundation of Canada (KLL) and scholarship support from the Social Sciences and Humanities Research Counsel (SSHRC) (RP).

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the sensitivity of electrocardiogram (ECG) versus single photon emission computed tomography (SPECT) assessments of ischemia in patients with anxiety disorders (AD) and the extent to which patients exhibit poorer exercise performance, relative to patients without AD.

METHODS: Patients referred for nuclear exercise stress testing (N=2271) underwent a structured psychiatric interview (PRIME-MD) to assess for AD. Exercise performance parameters were assessed during ECG treadmill testing, after which patients underwent SPECT imaging.

RESULTS: Analyses revealed that patients with AD exhibited lower peak exercise systolic blood pressure (SBP) and rate pressure product (RPP), compared to patients without AD. When major depressive disorder (MDD) was included as an additional covariate, the previous results became trends. Results also indicated a lower rate of electrically positive ECG tests and a higher rate of false negative diagnoses of myocardial ischemia according to ECG among patients with AD. Including MDD as a covariate rendered the effects of AD nonsignificant. There was no evidence of reduced exercise performance in patients with AD.

CONCLUSIONS: Findings suggest that AD may be associated with mild impairments in cardiovascular exercise reactivity, and may also alter the detection of myocardial ischemia using ECG assessments in patients referred for exercise stress testing. However, the influence of AD appears to be moderated by comorbid depression. Results suggest that exercise test performance and detection of ischemia may be influenced by mood and/or anxiety disorders, and that greater efforts should be made to include routine mood/anxiety disorder screening as part of exercise stress testing protocols.

INTRODUCTION

Electrocardiographic (ECG) and single photon emission computed tomography (SPECT) exercise stress tests are the most frequently prescribed tests to assess the presence and severity of coronary artery disease.¹ We have previously reported that patients with major depressive disorder (MDD), a mood disorder that affects a disproportionately high number of cardiac patients,^{2,3} exhibit poor exercise stress test performance by achieving lower percent of predicted maximal heart rates (%PMHR), exercise duration, and metabolic equivalents (METs), compared to patients without MDD.⁴ We also reported that ECG assessments of myocardial ischemia (presence of ST-segment depression) are less sensitive than SPECT for the assessment of ischemia in MDD patients, possibly due to poorer exercise performance.^{4,5} To our knowledge, no study has evaluated the association between anxiety disorders (AD), eg, panic disorder, generalized anxiety disorder, also common among cardiac patients⁶ and either exercise performance or ischemia assessment in patients referred for diagnostic exercise stress testing. The goal of the present study was to determine the impact of AD on exercise test performance and the relative sensitivity of ECG versus SPECT measures of myocardial ischemia in patients undergoing exercise stress testing. We hypothesized that patients with an AD would exhibit poorer exercise performance than nonAD patients and that ECG measures of ischemia would be less sensitive than SPECT measures for the detection of myocardial ischemia in patients with and without AD.

METHODS

Participant characteristics including inclusion and exclusion criteria can be found elsewhere.⁴ A total of 2271 consecutive patients referred for SPECT exercise stress tests at the Montreal Heart Institute (MHI) and who had interpretable ECGs during the stress test participated in the study. Written informed consent was obtained from all participants and the study was approved by the Human Ethics Committee of the MHI.

Procedures

Details of the study procedure can be found elsewhere.⁵ Briefly, patients presenting to the Department of Nuclear Medicine of the MHI on the day of their exercise stress test were invited to participate in this study, after undergoing standard nuclear (SPECT) exercise stress testing (treadmill, Bruce protocol).⁷ Participants were injected with a radioisotope (Tc-99m-SESTAMIBI) at peak exercise while ECG measures were continuously recorded. Exercise parameters (PMHR, duration, METs) and cardiovascular measures (resting, submaximal and peak exercise heart rate (HR), systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), and rate pressure product, RPP) were collected during exercise testing using a standard 12-lead ECG configuration (Marquette Medical Systems Inc., Milwaukee, WI) and a manual sphygmomanometer (Welch Allyn Tyco-767 series, Skaneateles Falls, NY). Patients underwent SPECT imaging within 45 minutes of exercising according to standard procedures,⁷ after which they met with a research assistant who administered a sociodemographic and medical history interview followed by a brief structured psychiatric interview (Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD) to assess for anxiety and mood disorders. The PRIME-MD uses DSM-IV criteria to generate diagnosis that have been shown to be of comparable reliability (kappa = .71), sensitivity (83%), and specificity (88%) as longer interviews including the Structured Clinical Interview for DSM.⁸⁻¹⁰ All patients were maintained on their usual medication for the duration of testing, with the exception of beta-blockers, which are routinely withdrawn for exercise testing.

Ischemia Assessment

Patients were classified as having an ECG positive test indicating myocardial ischemia (cardiologist interpreted measured horizontal or down-sloping ST-segment depression of $\geq 1\text{mm}$ (0.1mV) for ≥ 1 minute compared to resting baseline.¹¹ The occurrence of exercise-induced chest pain was also assessed. SPECT-based (Irix-3 model, Philips, Inc., Cleveland, OH) myocardial ischemia was assessed at peak exercise by experienced nuclear cardiology physicians according to standard procedures.⁷ Specifically, to be considered an ischemia response, patients needed to have at least a 2 point change in the stress-rest differential score, which was generated using standard software

(Autoquant, Media Cybernetics, Gale Group, Framington Hills, Michigan) and verified by the physician. All borderline cases were re-evaluated independently by 2 nuclear cardiology physicians who reached a consensus about a positive or negative diagnosis of ischemia.

Data reduction and statistical Analyses

The main effects of the presence of an AD on measures of exercise stress test performance (%PMHR, exercise duration, METs), on baseline and on peak-exercise cardiovascular measures (HR, SBP, DBP, RPP) were assessed using general linear models (GLM). To assess the main effects of an AD on the relative sensitivity of ECG versus SPECT measures of ischemia, diagnostic classifications were split into 2 groups: false negatives, ie, negative ECG ischemia/positive SPECT ischemia, scored as a 1; and everyone else, scored as 0. GLM were then conducted. All analyses were performed controlling for age, gender, baseline BP, anti-ischemic medication, history of coronary artery disease (CAD), and %PMHR determined *a-priori*. Given the high prevalence of the comorbidity anxiety with depression, a second set of analyses were conducted controlling for the same variables mentioned above but including MDD as an additional covariate. All tests were two-sided and significance was set at .05. Data analysis was performed using SAS v.9.1 (SAS Institute, Cary NC).

RESULTS

PRIME-MD assessments revealed that 471 patients (21%) had an AD and 1800 (79%) had no AD. AD patients were younger and were more likely to be current smokers compared to nonAD patients (Table 1). AD patients were also less likely to be taking aspirin and lipid-lowering medication and less likely to have a history of CAD and previous bypass surgery compared to nonAD patients. Patients with an AD were also significantly more likely ($t=-23.7$, $P<.001$) to have MDD (44%) than those patients without an AD (6%). No other group differences were observed.

Stress test analyses

There was no effect of AD on any resting cardiovascular measures (Table 2). However, AD patients exhibited significantly lower peak exercise SBP and RPP compared to nonAD patients. When MDD was included as a covariate, the previous results were no longer significant but became trends, with AD patients tending to have lower peak SBP ($F=3.61$, $P=.058$) and RPP ($F=3.40$, $P=.065$) compared to nonAD patients. In addition, there was no effect of AD on any of the exercise performance indices, ie, %PMHR, duration, METs, whether MDD was included as a covariate or not. Finally, among the false negative group specifically, exploratory analyses revealed that there were no differences in baseline or peak exercise hemodynamics according to AD status, which reflects the pattern observed in the whole group of patients.

Myocardial ischemia analyses

There was a main effect of AD ($F=4.37$, $P=.037$) on ECG assessment of myocardial ischemia such that the rates of ECG positive tests were significantly lower among AD patients (40%) relative to nonAD patients (46%) (Figure 1). However, there were no significant differences in the rates of clinically positive tests (patient reported chest pain at peak exercise) between the AD (22%) and nonAD (19%) groups (Figure 2).

There was no main effect of AD status on rates of SPECT ischemia (43% in AD group and 42% in the nonAD group, $F=2.15$, $P=.143$) (Figure 3). However, there was a significant main effect of AD status on the rates of false negative diagnoses of ischemia ($F=3.86$, $P=.049$) where ECG was compared to SPECT using SPECT as the gold standard. Specifically, 24% of AD patients had an ECG negative ECG test when their SPECT revealed evidence of ischemia, compared to only 20% in the nonAD patients (Figure 4). However, when MDD was included as a covariate, the difference in rates of ECG positive tests between AD and nonAD patients became nonsignificant ($F=1.26$, $P=.261$), as did the difference in the rates of false negative ECG diagnoses ($F=1.00$, $P=.317$). There was no change in the nature of the SPECT ischemia result ($F=0.33$, $P=.566$).

DISCUSSION

Results of the present study showed that AD patients were significantly less likely to have ECG positive stress test results than those without an AD, despite the absence of group differences regarding rates of clinically significant chest pain, ie, presence of chest pain during exercise. This finding could be compared to that observed by Channer et al¹² who assessed ECG results in 87 patients referred for diagnostic exercise treadmill testing. The authors reported that in patients without anxiety or depression but with *typical* chest pain, the probability of a negative ECG test was 14%, which was significantly lower than in patients who were both anxious and depressed but with *atypical* pain, which was 97.5%.¹² Even though the present study did not assess typical and atypical chest pain, we observed a significant association between AD and rates of ECG positive, while the rates of positive SPECT tests were not associated with AD status. We also observed false negative diagnoses (negative ECG with positive SPECT) significantly more often among AD patients than in nonAD patients. These findings suggest that SPECT assessments of ischemia may be more sensitive than ECG in detecting myocardial ischemia among patients with AD, given that ECG assessments may tend to underestimate the presence of myocardial ischemia in anxious patients. Consequently, as we have previously reported,⁴ psychological status should be assessed and taken into account by physicians when referring patients for diagnostic exercise stress tests.

A potential explanation of the higher rate of false negative ECG ischemia diagnoses among AD patients might be due to the fact that patients with an AD tend to be more sensitive to increased physiological arousal.¹³ As a result, patients may have terminated the exercise test at the first physiological manifestation of ischemia, ie, around the time at which SPECT would have detected the ischemia, which is thought to occur at a lower threshold than ECG ischemia.¹⁴ Although patients may have been able to exercise for longer, the fear of impending symptoms and possibly triggering a cardiac event may have curtailed exercise in AD patients, which is reflected in achieving lower peak SBP and RPP values. Unfortunately, we do not have data on the exact time of SPECT or ECG ischemia onset, which would have supported this hypothesis.

An alternative explanation to the higher rate of false negative ECG results among AD patients can also be postulated, given the fact that the effects of AD on ECG diagnosis of ischemia were altered by the inclusion of MDD as a covariate. This finding suggests that depression may moderate the association between AD and ECG assessment of ischemia. This is consistent with our previous report linking MDD with poorer exercise stress test performance, indexed by the achievement of lower %MPHR, exercise duration, and METs.⁴ Patients with MDD were also significantly more likely to have a negative ECG result compared to nonMDD patients. The moderating effect of MDD on AD association with ECG sensitivity is also in accordance with those obtained by Bettinardi et al¹⁵, who assessed the impact of depression and anxiety on 6-minute walk test performance. Results indicated that depression scores were predictive of worse functional capacity during the test, independent of disease severity. More specifically, patients with higher depression scores achieved shorter walk distances and reported higher fatigue and exertion levels on the Borg index compared to nondepressed patients. However, no effects of anxiety levels on those parameters were observed in this study. Depression and anxiety are generally highly comorbid,¹⁶⁻¹⁸ and the rate of MDD among patients undergoing exercise stress tests is disproportionately high compared to the general population.^{4,19} As such, our data suggest that the effects observed for AD in the present study may be attributable to comorbid depression.

It is interesting to note, however, that although almost half of the patients in the AD group (44%) also had a MDD, they did not exhibit poorer exercise performance compared to patients in the nonAD group. A potential explanation for this might be that the combination of AD and MDD has an interactive effect on cardiovascular parameters and prognosis and does not simply have a cumulative effect. For example, as some studies have shown that anxious patients exhibit autonomic dysregulations²⁰⁻²² and poorer cardiovascular prognosis,^{23,24} others have found anxiety to be associated with a better cardiovascular prognosis,²⁵ better treatment adherence and more frequent medical consultations due to fears about the negative consequences of having a disease.²⁶ Thus, some characteristics of AD, eg, the desire to perform well on the treadmill to ensure a

valid diagnostic test, might interact with some characteristics of depression, eg, lack of motivation and activation, and yield a different clinical portrait than what might be expected from the simple addition of their attributable risks or what we would observe in patients with only an AD or MDD.

Results of the present study also indicated that patients with AD exhibited lower peak exercise SBP and RPP during exercise relative to patients without an AD, even after controlling for important covariates, suggesting potential autonomic dysregulation in patients with AD. These impaired sympathovagal responses in anxious patients might be explained by lower baroreceptor sensitivity (BRS). Manabe et al²⁷ reported that during increased exercise levels, BRS was positively correlated with SBP increases among healthy participants. The authors suggested that normal exercise-induced blood pressure responses are controlled through baroreflex mechanisms. Also, RPP has been reported to be an excellent indicator of BRS.²⁸ Since our AD patients exhibited significantly lower peak exercise RPP and SBP values relative to nonAD patients, it is possible that BRS played a role in this finding. This may be important to consider given the fact that decreased BRS has been shown to precede the development of hypertension²⁹ and is known to be a predictor of mortality among CAD patients.³⁰ Moreover, decreased SBP values at peak exercise have been associated with increased all-cause mortality at 5 years among patients referred for exercise stress tests, while higher SBP values have been shown to predict survival in the same cohort.²⁵

Lower peak exercise cardiovascular reactivity observed among AD patients could also be explained by the fact that anxious individuals may have exercised at lower intensities and for a shorter period of time than patients without AD due to fears about provoking physiological symptoms such as chest pain, palpitations, and shortness of breath that may signal the triggering of a cardiac event.³¹ However, the fact that AD patients exhibited comparable %PMHR, exercise duration, and METS as nonAD patients and that we included %PMHR as a covariate in our analyses, suggest this explanation is unlikely. It is also important to note that the main effect of AD on peak exercise SBP and RPP became nonsignificant trends when MDD was included as an

additional covariate, suggesting that depression may moderate the association between AD and cardiovascular reactivity during exercise.

These results should be interpreted in light of some methodological limitations. Though patients were told not to take their beta-blockers prior to exercise testing, compliance with this directive was not systematically assessed by the technician. Also, because angiograms were not available for all patients, an absolute evaluation of CAD severity could not be conducted. AD were assessed following exercise testing, so it is possible that rates of AD may have been inflated due to anxiety carry-over effects following exercise. However, we believe that assessing AD prior to exercise would have been associated with even greater anticipatory anxiety; thus, all psychiatric assessments were made approximately 2 hours following exercise testing and after which patients successfully completed their test. Also, the main result was on the boarder of statistical significance ($P=.049$) and as such, it is possible that in other populations this result may not be reproduced. In addition, due to limited power, we were not able to analyze the unique effects of individual anxiety disorders. There is evidence that certain anxiety disorders, eg, panic disorder, may be particularly relevant to CAD outcomes due to specific autonomic correlates, eg, associated reductions in heart rate variability.^{6,22} As such, it is possible that we have underestimated the impact of specific AD by grouping them together. Finally, specific indications for SPECT tests could not be systematically obtained, either because this information was not available or because it was difficult to interpret due to multiple indications. Therefore, we cannot generalize findings to patients who were referred for specific indications.

Despite these limitations, this study also has a number of important strengths including being the first to assess the impact of AD on exercise stress test performance and ischemia detection using ECG and SPECT. It also included a large ($N=2271$) heterogeneous (eg, 33% female, 48% with history of CAD) sample of patients referred for SPECT exercise stress testing, which may increase generalization of results. In addition, AD and MDD were assessed using a well-validated psychiatric interview (PRIME-MD) that provided clinical diagnoses of psychiatric disorders. The inclusion of

MDD as a covariate also permitted a better understanding of the relative contribution of anxiety and depression to the observed effects.

Overall, the findings of this study indicate that exercise stress test performance and detection of ischemia may be influenced by the presence of mood and/or anxiety disorders and that greater efforts should be made to include routine mood/anxiety disorder screening as part of exercise stress testing protocols. Future research on the impact of mood and anxiety disorders on CVD should assess the unique contributions of mood and anxiety disorders, due to the high rate of overlapping symptoms and comorbidity.

References

1. McNeer J, Margolis J, Lee K, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*. 1978;57:64-70.
2. Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on Depression as a Cardiac Risk Factor. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(Suppl. 1):S19-25.
3. Lavoie KL, Fleet RP. The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists. *Canadian J Cardiol*. 2000;16:653-662.
4. Lavoie KL, Fleet RP, Lesperance F, et al. Are exercise stress tests appropriate for assessing myocardial ischemia in patients with major depressive disorder? *Am Heart J*. 2004;148:621-627.
5. Lavoie KL, Fleet RP, Arsenault A, et al. Are electrocardiographic assessments of myocardial ischemia appropriate in depressed patients? *Psychosom Med*. 2004;66:A-53.
6. Fleet R, Lavoie K, Beitman BD. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosomatic Research*. 2000;48:347-356.
7. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, et al. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart*. 2004;90(suppl 1):1-10.
8. First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID): Washington, DC. 1995.
9. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA*. 1994;272:1749-1756.
10. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW for the Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA*. 1999;282:1737-1744.
11. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-311.
12. Channer KS, James MA, Papouchado M, Rees JR. Anxiety and depression in patients with chest pain referred for exercise testing. *Lancet*. 1985;326(8459):820.
 13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
 14. Jesse RL, Kontos MC, Roberts CS. Diagnostic strategies for the evaluation of the patient presenting with chest pain. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004;46:417-437.
 15. Bettinardi O, Bertolotti G, Baiardi P, et al. Can anxiety and depression influence the six-minute walking test performance in post-surgical heart valve patients? A pilot study. *Monaldi Archives Chest Diseases*. 2004;62:154-161.
 16. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depression and Anxiety*. 1996;4:160-168.
 17. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives General Psychiatry*. 1994;51:8-19.
 18. Sherbourne CD, Jackson CA, Meredith LS, et al. Prevalence of comorbid anxiety disorders in primary care outpatients. *Archives Family Medicine*. 1996;5:27-34.
 19. Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Ruger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *J Psychosomatic Research*. 2000;48:455-462.
 20. Narita K, Murata T, Hamada T, et al. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *J Psychiatric Research*. 2007;41:418-427.

21. McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biological Psychol.* 2001;56:131-150.
22. Lavoie KL, Fleet RP, Laurin C, Arsenault A, Miller SB, Bacon SL. Heart rate variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder. *Psychiatry Research.* 2004;128:289-299.
23. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom Med.* 2005;67:692-696.
24. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic Anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation.* 2005;111:480-487.
25. Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Ruger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *J Psychosomatic Research.* 2000;48:455-462.
26. Deacon B, Lickel J, Abramowitz JS. Medical utilization across the anxiety disorders. *Anxiety Disorders.* 2008;22:344-350.
27. Manabe H, Fukuma N, Tuchida T, Kato Y, Mabuchi K, Takano T. Analysis of Alteration of Blood Pressure Response to Exercise through Baroreflex. *J Nippon Medical School.* 2007;74:123-130.
28. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Experimental Physiol.* 2006;91:37-49.
29. Takeshita A, Tanaka S, Kuroiwa A, Nakamura M. Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation.* 1975;51:738-742.
30. Rovere MTL, Bigger JJT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet.* 1998;351(9101):478-484.

31. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:913-921.

TABLE 1. PARTICIPANT DEMOGRAPHICS AND CLINICAL CHARACTERISTICS PRESENTED AS A FUNCTION OF ANXIETY DISORDER (AD) STATUS

% (n)	AD n=471	No AD n=1800
Demographics		
Age, y (mean \pm SD)*	54 \pm 8.5	57 \pm 8.1
Gender, f*	43 (203)	30 (540)
Ethnicity, Caucasian	99 (466)	99 (1782)
Education, \geq 12 y*	48 (226)	40 (720)
Cohabiting	67 (316)	72 (1296)
Smoking, current*	29 (137)	22 (396)
Smoking, ever)	72 (339)	70 (1260)
Medical history		
Hypertension	43 (203)	44 (792)
Hyperlipidemia	59 (278)	60 (1080)
Diabetes	9 (42)	11 (198)
Previous MI	23 (108)	23 (414)
Typical chest pain*	16 (75)	11 (198)
Atypical chest pain*	48 (226)	35 (630)
History of CAD*	41 (193)	50 (900)
History of bypass surgery*	9 (42)	14 (252)

Abbreviations: MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; ACE, angiotensin converting enzyme; BP, blood pressure; Ca, calcium

*Main effect for AD ($P < .05$)

TABLE 1. CONTINUED

% (n)	AD n=471	No AD n=1800
Medications		
ACE inhibitors	15 (71)	18 (324)
Vasodilators	35 (165)	30 (540)
β -blockers	34 (160)	37 (666)
Diuretics	7 (33)	8 (144)
Any anti-BP medication	54 (254)	56 (1008)
Ca-channel blockers	18 (85)	19 (342)
Lipid lowering medications*	44 (207)	51 (918)
Any anti-ischemic	58 (273)	55 (990)
Aspirin*	49 (231)	55 (990)

Abbreviations: MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease;

ACE, angiotensin converting enzyme; BP, blood pressure; Ca, calcium

*Main effect for AD ($P<.05$)

TABLE 2. PARTICIPANT RESTING AND PEAK EXERCISE CARDIOVASCULAR MEASURES AND INDICES OF EXERCISE PERFORMANCE AS A FUNCTION OF ANXIETY DISORDER (AD) STATUS

Mean \pm SE	AD	No AD	<i>F</i> score	<i>P</i> value
Cardiovascular measures				
Resting SBP, mmHg	134 \pm .9	134 \pm .6	0.02	.881
Peak SBP, mmHg*	167 \pm 1.1	169 \pm .5	4.65	.031
Resting DBP, mmHg	85 \pm .5	85 \pm .3	0.19	.659
Peak DBP, mmHg	85 \pm .5	85 \pm .2	1.50	.220
Resting HR, bpm	66 \pm .5	66 \pm .3	0.27	.601
Peak HR, bpm	140 \pm .4	141 \pm .2	1.22	.269
Resting RPP, mmHg·bpm·10 ⁻² *	89 \pm 1	89 \pm .6	0.05	.824
Peak RPP, mmHg·bpm·10 ⁻¹ *	235 \pm 1.8	240 \pm .9	6.99	.008
Exercise performance				
% PMHR	85 \pm .6	86 \pm .3	0.32	.571
Total METs	9.72 \pm	8.89 \pm .7	0.49	.486
	1.3			
Total, sec	422 \pm 4.6	429 \pm 2.3	0.84	.358

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; RPP, rate-pressure product; PMHR, predicted maximal heart rate; METs, metabolic equivalents

*Main effect for AD ($P < .05$)

Figure 1. Proportion of positive electrocardiograms (ECG) as a function of Anxiety Disorder (AD) status

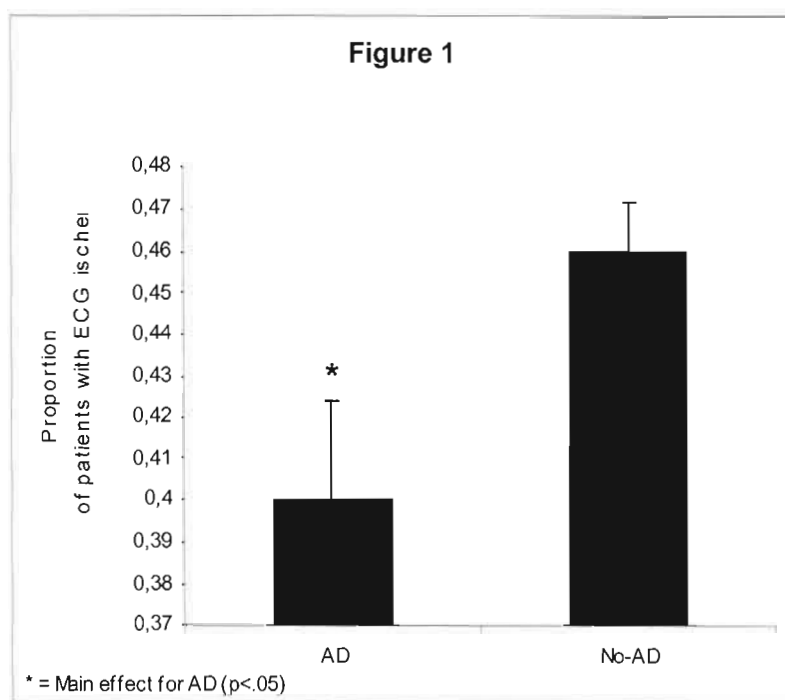


Figure 2. Proportion of clinically significant chest pain as a function of Anxiety Disorder (AD) status

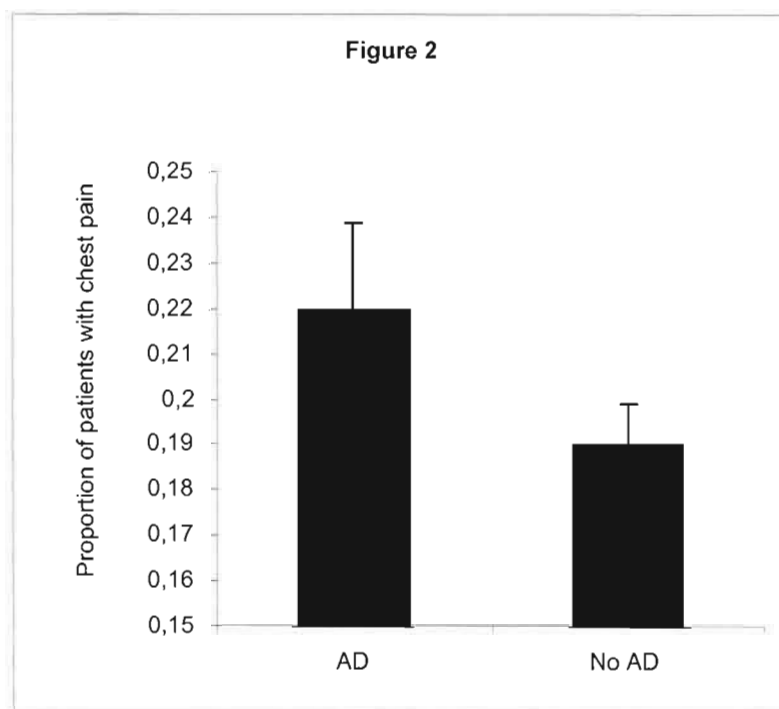


Figure 3. Proportions of single photon emission computed tomography (SPECT) ischemia as a function of Anxiety Disorder (AD) status

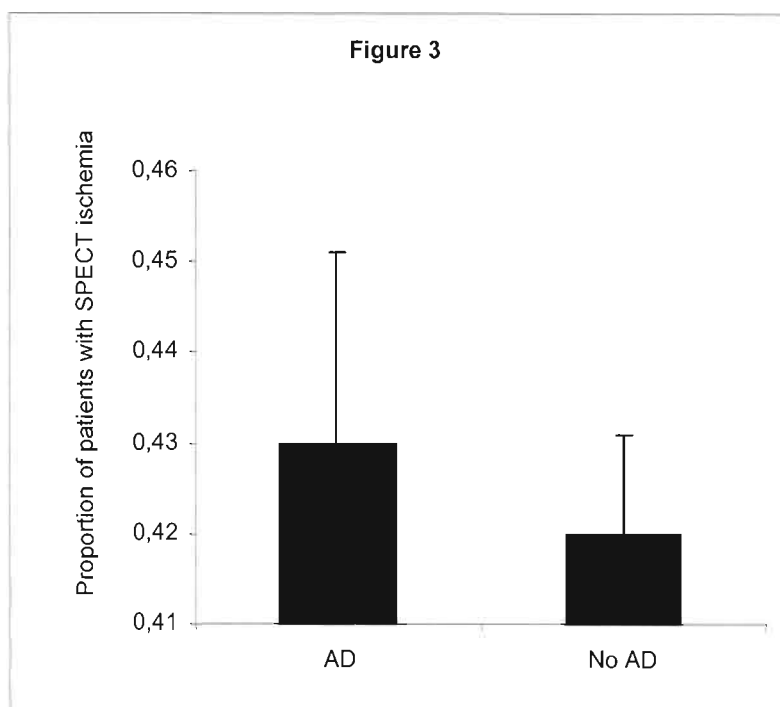
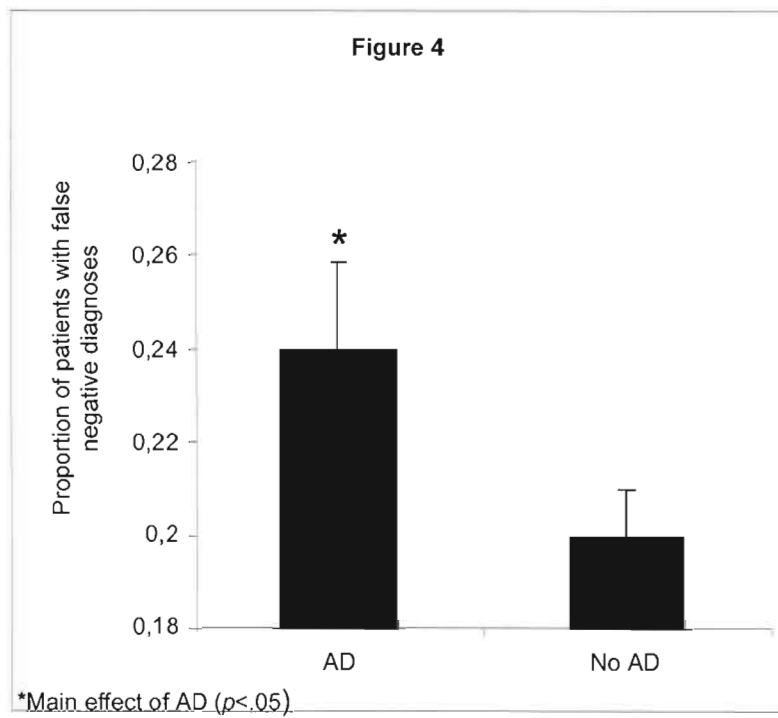


Figure 4. Proportion of false negative diagnoses as a function of Anxiety Disorder (AD) status



CHAPITRE IV

THE RELATIVE IMPACT OF DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS ON MORTALITY AND MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS: RESULTS FROM THE DECADE STUDY (DEPRESSION EFFECTS ON CORONARY ARTERY DISEASE EVENTS)

Article en soumission au *Journal of the American College of Cardiology*

The Relative Impact of Depressive and Anxiety Disorders on Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events: Results from the DECADE Study (Depression Effects on Coronary Artery Disease Events)

Roxanne Pelletier, M.Ps.,^{1,2,3}, Simon Bacon, PhD^{1,2,4,5}, Jocelyn Dupuis, MD², André Arsenault, MD², Catherine Laurin, PhD^{1,4,5}, Lucie Blais, PhD⁴, Kim L. Lavoie, PhD^{1,2,3,4}

¹ Montreal Behavioural Medicine Centre, Montréal, Canada

² Research Centre, Montreal Heart Institute- a University of Montreal affiliated hospital, Montréal, Québec, H1T 1C8. Canada

³ Department of Psychology, University of Québec at Montréal (UQAM), Montréal, Québec, H3C 3P8. Canada

⁴ Research Centre, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal-a University of Montreal affiliated hospital, Montréal, Québec, H4J 1C5. Canada

⁵Department of Exercise Science, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada

Address for correspondence and reprint requests:

Kim L. Lavoie, PhD

Montreal Behavioural Medicine Centre

Montreal Heart Institute- a University of Montreal affiliated hospital,

5000 Belanger, Montréal, Québec, H1T 1C8.

Canada

Phone: +1-514-338-2222 ext 3709, Fax: +1-514-987-7953

e-mail: k-lavoie@crhsc.rtss.qc.ca

Financial support:

The authors acknowledge grant support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: MOP 79445 and 89965, KLL & SLB) and the Heart and Stroke Foundation of Canada, salary awards from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ: KLL

& SLB) and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: SLB), and scholarship support from the Social Sciences and Humanities Research Council (SSHRC: RP) and the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ: RP).

Abbreviations list

MI = myocardial infarction

MACE = major adverse cardiovascular events

RAMQ = Régie de l'assurance maladie du Québec

SPECT = single photon emission computed tomography

CAD = coronary artery disease

PRIME-MD = primary care evaluation of mental disorders

DSM = diagnostic and statistical manual of mental disorders

CABG = coronary artery bypass graft

ICD = international classification of diseases

BMI = body mass index

ABSTRACT

Objectives: To assess the impact of depressive and anxiety disorders on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (MACE: non-fatal myocardial infarction, cardiac mortality, revascularization procedures, cerebrovascular events), among patients with and without a history of coronary artery disease (CAD) who were referred for single photon emission computed tomography (SPECT) exercise stress tests.

Background: Symptoms of depression and anxiety have been linked to worse cardiovascular prognoses. However, few studies have assessed this relationship among patients with clinical levels of depression and anxiety (i.e., with depressive and anxiety disorders). More importantly, little is understood about the impacts of both disorders independently and relative to each other, and no studies to date have assessed these questions among patients with and without a history of CAD within the same study.

Methods: Depressive and anxiety disorders were assessed among 2390 patients, using a brief, semi-structured psychiatric interview (PRIME-MD). After an average follow-up of 8.8 years, cardiac events and mortality data were obtained from Quebec provincial databases for all participants.

Results: After adjustment for covariates (including the presence of anxiety disorders), patients with depressive disorders were at an increased risk of all-cause mortality (RR = 2.84; 95%CI: 1.25 - 6.49) compared to patients with no depressive disorder. After adjustment for covariates (including the presence of depressive disorders), anxiety disorders were not associated with greater all-cause mortality (RR = 0.86; 95%CI: 0.31 - 2.36). Interestingly, when patients were split according to history of CAD status, depressive disorders significantly increased the risk of mortality among patients with no history of CAD (RR = 4.39; 95%CI: 1.12 - 17.21), but not among patients with a history of CAD (RR = 2.32; 95%CI: 0.78 - 6.88). Neither depressive nor anxiety disorders were associated with an increased risk of MACE.

Conclusions: Depressive but not anxiety disorders are associated with a nearly three fold increase in the risk of all-cause mortality among patients referred for SPECT exercise stress tests. This association appears to be driven by a significant association

between depressive disorders and mortality among patients without a history of CAD, whose risk for all-cause mortality was over four-fold greater than those patients with no history of CAD and no depressive disorders. The present study contributes to a better understanding of the independent roles of depressive and anxiety disorders among patients at different stages of the CAD process.

INTRODUCTION

Depressive disorders have been reported to be the most common psychiatric disorders among patients with coronary artery disease (CAD) (1), affecting 20% of patients with established CAD (which is about three times the prevalence of depression observed in the general population) (2, 3). Consequently, a large number of studies have assessed the relationship between depression and CAD. A meta-analysis including the results of 34 studies assessing the impact of depression on incident CAD events and mortality among CAD patients revealed a RR of 1.80 (95% CI: 1.50 – 2.15) associated with the presence of depression (4). Depression has not only been associated with poorer cardiovascular prognosis among CAD patients, but numerous studies have also found increased risks of morbidity and mortality associated with depression among initially healthy participants. A meta-analysis assessing the impact of depression on the development of CAD among initially healthy subjects revealed a RR of 1.64 (95% CI: 1.29 – 2.08) associated with depression (5). These results suggest that depression might be a risk factor for cardiac morbidity and mortality among both CAD patients and healthy populations. Though there is extensive literature linking depression to poorer cardiac outcomes, most studies have relied upon self-reported questionnaires (e.g. the Beck Depression Inventory, BDI) to assess depressive symptom levels, (6, 7) rather than psychiatric interviews to assess clinical levels of depression.

Whilst there is broad support of the link between depression and CAD in the existing literature, less evidence exists regarding the associations between anxiety and CAD. A review by Suls and Bunde (8) identified 14 studies examining the relationship between anxiety and cardiac morbidity and mortality among CAD patients. Of these studies, five demonstrated positive associations, while eight found no association and one reported an inverse relationship suggesting a protective effect of anxiety. This review also identified 12 studies conducted in initially healthy samples. Among these, five reported a significant association between anxiety and incident cardiac morbidity or mortality, two reported marginally significant findings after adjustment for covariates, two had positive results among a specific sub-group only (i.e. men), and three reported

negative results. This data might reflect important inconsistencies in the anxiety-CAD relative to the depression-CAD literature, and/or simply a lack of studies on the impact of anxiety on CAD, and therefore highlights the need for additional research in this area.

Surprisingly, few studies have assessed the relative and independent effects of depression and anxiety on CAD morbidity and mortality. This is important as depression and anxiety are highly comorbid (both in the general population (3, 9) and in patients with CAD (10, 11)). Also, though the two disorders share many clinical characteristics (e.g. sleep and appetite disturbances, concentration difficulties, excess fatigue and agitation (3)), they can also present with very different patterns of symptoms and/or behaviours (e.g. passivity and lack of motivation in depression vs. compulsive and/or exaggerated proactive behaviours in anxiety disorders such as generalized anxiety and panic disorder) (3). As a consequence, it is important to clarify the relative and independent impact of anxiety and depressive disorders in relation to CAD. Moreover, no studies to date have assessed these impacts in patients with and without CAD within the same cohort. This makes it difficult to tease apart the importance of psychiatric morbidity at different stages of the CAD process.

The aim of the present study was to prospectively assess the relative and independent impact of depressive and anxiety disorders on all-cause mortality and major adverse cardiac events (MACE), in a cohort of stable patients referred for nuclear medicine-based exercise stress testing (i.e., Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT). We hypothesised that patients with a depressive or an anxiety disorder would be at increased risk of all-cause mortality and MACE, compared to patients with no depressive or anxiety disorder. Furthermore, this study also aimed to assess the independent effects of depressive and anxiety disorders on mortality and MACE among patients with [CAD] and without [non-CAD] a history of CAD. We hypothesised that both CAD and non-CAD patients suffering from a depressive or an anxiety disorder would be at increased risk of all-cause mortality and MACE, and that the relationships would be stronger among the CAD group compared to the non-CAD group.

METHODS

Participants

Patients referred for a SPECT exercise stress tests between September 1998 and June 2002 in the Department of Nuclear Medicine of the Montreal Heart Institute (MHI) were approached to take part in this study. A total of 2442 consecutive patients agreed to participate in the study. Patients were eligible if they were between the ages of 18 and 75 and could speak and understand English or French. Patients were excluded if they had a medical condition that conferred a greater chance of morbidity and/or mortality than CAD (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, cancer) or a documented cardiac event (e.g., MI) within the last 4 weeks. Written informed consent was obtained by all participants and the study was approved by the Human Ethics Committee of the Montreal Heart Institute.

Procedure

At baseline, patients were approached on the day of their exercise stress test (day 1 of the SPECT protocol, with the rest SPECT scan conducted on day 2) and were invited to participate in this study after completing their exercise stress test. SPECT imaging was completed approximately 45 minutes after the end of the stress test. Immediately following SPECT imaging, patients were met by a research assistant who conducted a psychiatric, socio-demographic, and medical history interview.

For the follow-up measures, documented medical data were obtained from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for all participants covering the period between recruitment (i.e., the day of their recruitment between 1998 and 2002) until December 31st 2008, including details and dates of all medical events occurring in the province. The RAMQ is the governmental institution responsible for the management of the Quebec public health care system and public medication insurance program. Official mortality data over the same period was obtained from the Institut de la statistique du Québec, the governmental institution which is in charge of the recording

and dissemination of Quebec's demographic and economic statistical data, including date of death and primary and secondary causes.

Baseline assessment of myocardial ischemia

All participants underwent nuclear (SPECT) exercise stress testing (treadmill, Bruce protocol) according to standard procedures (12). As such, patients were on continuous ECG recording while exercising, using a standard 12-lead ECG configuration (Marquette Medical Systems Inc., Milwaukee, WI), and a radioisotope (Tc-99m-SESTAMIBI) was injected when patients reached maximal exercise capacity. All patients exercised until exertional fatigue or until a technician terminated the test for clinical reasons (e.g. significant ECG ischemia, arrhythmia). According to the standard procedure (12), patients underwent SPECT imaging 45 minutes after the completion of their treadmill test. A positive SPECT (Irix-3 model, Philips, Inc., Cleveland, OH) diagnosis of myocardial ischemia was defined as a 2 point change in the stress-rest differential score, independent of any underlying myocardial necrosis (12), using standard software (Autoquant, Media Cybernetics, Gale Group, Framington Hills, Michigan). All diagnoses were made in the clinical setting by qualified Nuclear Medicine Physicians.

Baseline assessment of risk factors

Data regarding medications, cigarette smoking, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, BMI, and history of CAD were collected through a socio-demographic and medical interview, as self-reported by patients. Participants reporting current or past history of cigarette smoking were categorised as smokers. History of CAD was determined by the presence of a previous MI, percutaneous coronary intervention (PCI), or coronary artery bypass graft (CABG).

Baseline psychiatric assessment

Clinical depressive disorders (including major and minor depression, dysthymia, and bipolar disorder), and anxiety disorders (including panic disorder, generalized anxiety disorder, and "other" anxiety disorder), were assessed at baseline using the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (13). The PRIME-MD is a

semi-structured psychiatric interview which was developed to identify the most common DSM-IV disorders seen in primary and tertiary care settings. Validation studies reported a kappa value of .71, a specificity of 88%, and a sensitivity of 83% for the depression module of the PRIME-MD, which is comparable to longer interviews such as the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (13, 14). In the present study, the electronic version of the PRIME-MD face-to-face interview was administered by a PhD-level psychology student (CL) or licensed clinical psychologist (KLL).

Follow-up events

Major Adverse Cardiac Events (MACE) were categorized according to the standard protocol published by the World Health Organisation (15). MACE included: cardiac mortality, non-fatal MI, revascularization procedures (PTCA and CABG), and cerebrovascular events (i.e. stroke). See appendix 1 for a complete list of events (excluding cardiac mortality) and procedures coding classification according to ICD-9 (before April 1st 2006), ICD-10 (from April 1st 2006), and the Manuel des médecins omnipraticiens et spécialistes (for intervention procedures). Cause of death was coded according to the International Classification of Disease (ICD) system. In the present study, the primary reported cause of death was used to define cause of mortality. See appendix 2 for the list of cardiac primary causes of death observed within the present sample (which were included in the definition of MACE).

Data reduction and statistical analyses

Patients were categorized as either being in the CAD or non-CAD groups depending on their reported history of major CAD events. All data were analysed using SAS V. 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). Of the 2442 participants initially recruited, 52 were lost to follow-up due to missing data in the matching process (e.g. absence of social insurance number or birth date) with the RAMQ databases, resulting in a final sample of 2390 patients. At baseline, participants were classified as having, or not, a depressive or an anxious disorder according to the PRIME-MD results. One-way General Linear Models and Chi-Square analyses were used to compare baseline sociodemographic and clinical characteristics of patients with and without depressive

and anxiety disorders. Since height and weight were collected among the second half of the sample only, BMI could not be calculated for 66% of the sample. As data were missing for some variables (see table 1 for details), multiple imputation procedures (16) were performed to estimate missing values. This procedure creates five datasets for each variable containing missing data. More specifically, it uses all other available data to calculate plausible values representing the uncertainty about the right data to impute. Each of these imputed datasets is then analyzed using standard procedures for complete data, and the final results come from the combination of these 5 analyses, which is obtained through the SAS "PROC MIANALYZE" statement.

Cox regression models were used to assess the main effects of depressive and anxiety disorders on time to first event. For each of the main outcome variables (all-cause mortality or MACE), three models were used: model 1 included the presence of depressive disorders and the presence of anxiety disorders as separate independent variables, and was conducted using the whole sample of patients (i.e. 2390 patients with and without a history of CAD). Model 2 also included depressive and anxiety disorders as the independent variables, but was conducted among CAD patients only, while model 3 tested the effects of depressive and anxiety disorders among patients with no-CAD. The first occurrence of the outcome variable was taken as the event for analysis. Due to the known association of the following variables with CAD (17), all regression models were adjusted for baseline age, sex, smoking status, history of CAD (in model 1 only), diabetes, hypertension, cholesterol, SPECT evidence of exercise-induced myocardial ischemia, and BMI. As SPECT evidence of exercise-induced myocardial ischemia is not usually part of the definition of CAD, it was not used as part of the definition of a history of CAD in the present study, and was instead included as a covariate in all statistical models. All covariates were determined *a-priori* as recommended (18).

RESULTS

Sociodemographic and clinical characteristics

The sample was composed of 789 (33%) female participants and the mean (SD) age at baseline was 57 (SD=9) years. Participants were followed for a mean (SD) period of 8.8 (1.3) years (range from 1.0 to 10.1). In total, 721 (30%) patients had at least one MACE during the follow-up period, and 165 (7%) cases of mortality were observed. A total of 48% of all deaths were due to cancer and 32% were due to cardiac causes. Detailed demographics and clinical characteristics are presented in table 1.

All-cause mortality analyses

1) Main effects of depressive and anxious disorders: whole sample

As presented in table 2, when adjusting for covariates, there was a statistically significant main effect of depressive, but not anxiety disorders on all cause mortality, such that patients who suffered from a depressive disorder at baseline were 2.84 times more likely to die over the course of the follow-up compared to patients with no depressive disorder at baseline. However, the wide range of the CI's linking anxiety disorders to mortality risk suggests that these data are inconclusive.

2) Main effects of depressive and anxiety disorders: stratified by history of CAD

When assessing the effects of depressive and anxiety disorders on all-cause mortality in patients with and without a history of CAD, our results revealed a statistically significant main effect of depressive disorders in the non-CAD group only. More specifically, depressed patients without a history of CAD were 4.39 times more at risk of dying than non-depressed patients without a history of CAD. However, depressed patients with a history of CAD were not at increased risk of dying when compared to their non-depressed counterparts (though the risk estimate was in the expected direction suggesting an increased risk of mortality in this subgroup). Finally, the analyses revealed no statistically significant risk for mortality associated with anxiety disorders in patients with or without a history of CAD (though the wide range of the CI's suggests that these data are inconclusive).

3) Secondary analyses: The effects of depressive and anxiety disorders on specific causes of death

In order to better understand how depressive and anxiety disorders influence the risk of mortality, we conducted an exploratory analysis assessing the effects of depressive and anxiety disorders on cancer deaths (which were the main causes of mortality in our sample) and CVD deaths separately. The results of this analysis yielded no significant main effect of depressive (adjusted RR = 2.30; 95% CI: 0.58 – 10.00) or anxiety disorders (adjusted RR = 0.26; 95% CI: 0.03 – 2.03) on CVD mortality. On the other hand, results suggested a trend for a main effect of depressive disorders on cancer deaths (adjusted RR = 3.06; 95% CI: 0.90 – 10.39), but no effect of anxiety disorders (adjusted RR = 1.06; 95% CI: 0.25 – 4.52).

MACE analyses

1) Main effects of depressive and anxiety disorders: whole sample

As presented in Table 2, there were no statistically significant main effects of depressive or anxiety disorders on incident cases of MACE.

2) Main effects of depressive and anxiety disorders: stratified by history of CAD

When assessing the impact of depressive and anxious disorders on the risk of having a MACE among the CAD and non-CAD groups, our results revealed no statistically significant main effect of depression or anxiety in either group (see Table 2).

DISCUSSION

Results of the present study partially confirmed our hypotheses by indicating that patients with depressive but not anxiety disorders were at an increased risk of all-cause mortality. This relationship was independent of major traditional CAD risk factors (i.e. sex, age, smoking, history of CAD, diabetes, hypertension, cholesterol, exercise-induced myocardial ischemia, and BMI), as well as anxiety disorders. These results are consistent with others who have found symptoms of depression (rather than disorders), but not anxiety, to be significantly associated with an increased risk of all-cause

mortality among heart failure patients and among patients referred for an exercise stress test (19-21). However, it should be noted that the wide range of the confidence interval linking anxiety disorders to increased mortality (indicating a protective effect of anxiety at the lower end of the CI and a detrimental effect of anxiety at the higher end) makes it difficult to conclude that anxiety disorders have no impact on mortality risk.

Interestingly, the association between depression and increased mortality risk appears to be driven by a significant association between depressive disorders and mortality among patients without a history of CAD, whose risk for all-cause mortality was over four-fold greater than those with no history of CAD and no depressive disorder. This was contrary to our expectations. The potential explanations for this unexpected finding are unclear. It is possible that CAD itself confers more important physiological consequences than depressive disorders, and would therefore explain the risk of mortality better than depression among patients with a history of CAD. Depressive disorders would then not add significantly to the risk of mortality among these patients. This result may also have been driven by cause of death in patients with and without history of CAD. Indeed, in patients with a history of CAD, due to their existing cardiac status, they may have been more likely than non-CAD patients to die from cardiac than from other causes such as cancer, and cardiac deaths were not associated with depression in our whole sample secondary analyses. In order to test this hypothesis, we conducted an exploratory analysis that revealed that patients with a history of CAD died more often from cardiac than from other causes, when compared to patients with no history of CAD ($F=13.87$, $p<.001$). This could explain the absence of a significant association between depressive disorders and mortality among patients with a history of CAD. Finally, it is possible that the failure to find a significant association between depression and mortality in those with a history of CAD could be due to methodological factors. For example, while we used a clinical interview to determine actual diagnoses of depressive disorders among stable outpatients, many of the previous studies finding positive associations between depression and mortality among CAD patients used self-report questionnaires to assess depressive symptomatology among post-MI hospitalized patients (22-24). In these

studies, it is possible that assessments of “depression” may have been confounded by residual symptoms of the MI, as self-report measures of depression contain several items that may overlap with cardiac symptoms (e.g., fatigue, decreased energy, sleep disturbances) that may be indistinguishable from depressive symptoms post-MI. This may have resulted in “depression” predicting outcomes, when “depressive” symptoms may have simply been a reflection of the severity of the MI or its cardiac consequences. Finally, it is noteworthy that our sample was recruited from the Montreal Heart Institute, which is a highly specialized tertiary care cardiology center. The Institute’s treatment and referral practices might therefore differ from those of other studies who may have recruited from a general hospital setting (24, 25). This may have influenced patient’s prognoses and study outcomes. This could also explain the lower mortality rate observed in our study, versus rates observed in previous studies (20, 24, 25).

In line with our hypotheses, depressive disorders in patients with no history of CAD were predictive of worse mortality, which may be explained by many of the well documented mechanisms in the previous literature. For example, depression’s association with decreased motivation and compensatory behaviours (3) has been linked to higher rates of poor health behaviours (e.g. non-adherence to medical regimens (26), increased cigarette smoking (27) and alcohol consumption (28), and poor diet and physical inactivity (29)), which have all been associated with higher rates of chronic disease mortality (30-33). Depression has also been documented to be associated with dysregulated physiological processes (e.g. impaired HPA axis function (34), increased inflammatory processes such as increased levels of Interleukin-6 (35)), which are also associated with many fatal chronic diseases (36, 37).

The implications of our results are that depression and anxiety may act differently on health-related factors associated with mortality. Indeed, though both disorders have been associated with some similar behavioural and physiological mechanisms which potentially increase the risk of mortality (e.g. increased cigarette smoking (38, 39) and alcohol consumption (40, 41), and impaired hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis function (34, 42)), these disorders have also been found to

differ according to some other important health factors. For example, a meta-analysis on the effects of anxiety and depression on patient adherence to medical treatment (26) found the associations between anxiety and noncompliance with medical regimens to have small and non-significant effect sizes. In contrast, the relationships between depression and non-compliance were significant and considerable. This evidence suggests that, in contrast to depressed patients, individuals with anxiety disorders might be more hypervigilant and pro-active regarding their health, possibly because they are known to be more sensitive to bodily changes (3, 43). This hypervigilance might, in turn, counterbalance the adverse effects of other known mechanisms (e.g. reduced HRV) potentially linking anxiety with mortality.

Our results indicated that neither depressive nor anxiety disorders were associated with a statistically significant increased risk of MACE during the follow-up period. This pattern of results was similar among patients with and without a history of CAD. As mentioned above, the non-significant association between anxiety disorders and risk for MACE may be explained by anxiety disorder patients' hypervigilance to changes in bodily symptoms and subsequent pro-active behaviours they may adopt to compensate (e.g. they may initiate more frequent medical visits (44) or may be more adherent to medical regimens (45)). These behaviours may result in earlier detection and treatment of symptoms, which may prevent worse outcomes. While the latter hypothesis may partly explain the non-significant association between anxiety disorders and MACE, it should be noted that the point estimates were consistently above 1.0 and the lower limit of the confidence interval fell just below 1.0. As such, with a tighter confidence interval, we may have observed an increased risk for MACE associated with anxiety disorders.

The reasons for the non-significant relationship between depressive disorders and risk for MACE are unclear, and contradict some (46) but not all (47) previous studies. One explanation for these unexpected findings might be due to our definition of MACE. The use of a combined end point such as MACE, as well as its definition, is controversial and some authors suggest that study results might be influenced by the

type of events included (48). For example, our decision to include all events into one variable prevented us from distinguishing between naturally occurring events (e.g. MI) and procedures (e.g. PCI). To address these latter issues, we conducted exploratory analyses on each event separately in step one, and also on our original combined MACE endpoint but without revascularisation procedures in step two (i.e. on non-fatal MI, stroke, and cardiac mortality combined). Results of these analyses were consistent with our main results, as they yielded no significant effects of depressive or anxiety disorders on either events considered separately or on the combined endpoint excluding revascularisation procedures (95%CI's lower limits between 0.30 and 0.67, and upper 95%CI's limits between 1.66 – 2.88 for depressive disorders; and between 0.42 – 0.86 for the lower limits and 2.32 – 3.33 for the upper limits for anxious disorders). Our results suggest that depressive disorders might not be a significant risk factor for MACE, among a cohort of clinically stable patients. In support of this is the ENRICHD study, which found that treating depression did not reduce the risk of non-fatal MI and mortality in patients post-MI (49). Taken together, our results are consistent with those reported by Welin and colleagues (47), who found no increase in the risk of non-fatal MI among patients with depressive or anxious symptoms, while having reported a main effect of depressive symptoms on all-cause mortality. Clearly, further work is needed to disentangle these contradictory research results.

Study limitations and strengths

Results of the present study should be interpreted in light of some methodological limitations. A first potential limitation is the use of the PRIME-MD to assess baseline psychiatric status, as it is not as exhaustive as longer structured interviews. However, it has demonstrated good to excellent psychometric properties (sensitivity of 83% and specificity of 88%, compared to the Structured Clinical Interview for DSM-IV for diagnoses of major depression (14, 50)) which suggests that the PRIME-MD yields valid psychiatric diagnoses. It should be noted that it was our intention to employ a brief, though structured interview that was designed for use in primary care populations, and one that could be easily and quickly (less than 10

minutes) administered by any trained health professional. Another limitation is that the low prevalence's of the individual psychiatric disorders (e.g., major depression, generalized anxiety disorder) prevented us from having the power to assess their impacts on mortality and MACE separately. An additional limitation is that medical data were obtained through provincial databases and as such, only recorded mortality and billable events and interventions in the province of Quebec were obtained. However, the proportion of patients who had at least one MACE during the follow-up period (30%) was comparable to proportions previously reported in similar populations (20). Also, the low mortality rate in our sample could have resulted in a lack of power to detect differences in our stratified analyses. Finally, this was a primarily male (67%) sample, and may therefore not generalize to women. However, the proportions of men and women in this study are consistent with referral statistics of patients undergoing nuclear exercise stress tests (25, 46) and may therefore be considered representative.

Despite the above limitations, this study has several important strengths. To our knowledge, it is the first study to examine the relative and independent impacts of depressive and anxiety disorders on the prospective risk of MACE and mortality among patients with and without a history of CAD. The use of a valid structured clinical interview to assess depressive and anxiety disorders constitutes another important strength, as many previous studies in this area have tended to rely upon self-report questionnaires to assess levels of depressive and anxious symptoms. Finally, the large sample size ($n = 2390$), the inclusion of a representative sample of men and women, the inclusion of several important covariates in the analyses, a long follow-up period (8.8-years), and the use of objective, validated administrative database data to assess mortality and cardiovascular outcomes are also important strengths.

CONCLUSION

The results of the present study suggest that patients suffering from depressive but not anxiety disorders are almost three times more likely to die over a nearly 9-year follow-up period, compared to patients without depressive disorders. Our stratified

analyses further revealed that this relationship reached significance only among patients without a history of CAD. However, it should be noted that the wide range of the confidence interval's linking anxiety disorders to mortality risk in both unified and stratified analyses suggests that these data are inconclusive, and more work is needed to confirm a link between anxiety disorders and mortality risk in this population. Finally, we found no statistically significant evidence of an increased risk of MACE among patients with depressive or anxiety disorders, regardless of their CAD history, which is consistent with previous research in this area (47). The absence of an association between depressive disorders and the incidence of MACE, in spite of a main effect on the risk of all-cause mortality, seems to suggest that depressive disorders might represent one core mechanism underlying a large and diverse set of health risks, rather than representing a risk factor for a specific health condition such as CAD. This is further supported by our secondary analyses where the effect of depressive disorders did not reach significance for specific causes of death. This is also consistent with Sun and colleagues (51), who reported a significant effect of depressive symptoms on all-cause mortality among men, but not on specific major causes of death such as ischemic heart disease, stroke, or cancer. Overall, our results highlight the importance of depressive disorders as a risk factor for all-cause mortality, and emphasize the importance of optimal screening, referral, and treatment practices regarding depressive disorders among the general population, and particularly among patients who may be at risk for CAD.

Appendix 1: Events and procedures coding classification, excluding cardiac mortality

ICD-9

Diagnosis	Codes included	Study MACE classification
Acute myocardial infarction	410; 4109	Acute Myocardial Infarction
Sub-arachnoïdal haemorrhage	430 ; 4309	Stroke
Cerebral haemorrhage	431 ; 4319	Stroke
Other non-traumatic intra-cerebral haemorrhage	432 ; 4329	Stroke
Sub-dural haemorrhage	4321	Stroke
Cerebral thrombosis	434	Stroke
Cerebral emboli	4341	Stroke
Other cerebrovascular disease	435 ; 4359 ; 436 ; 4369	Stroke

ICD-10

Diagnosis	Codes included	Study MACE classification
Acute myocardial infarction	I210; I211; I212; I213; I214; I219	Acute myocardial infarction
Sub-arachnoïdal haemorrhage	I60; I601; I602; I603; I604; I605; I606; I607; I608; I609	Stroke
Intra-cerebral haemorrhage	I61; I611; I612; I613; I614; I615; I616 : I618;	Stroke

	I619	
Other non-traumatic intra-cerebral haemorrhage	I62; I620; I621; I629	Stroke
Cerebral infarction	I63; I631; I632; I633; I634; I635; I636; I638; I639	Stroke
Cerebrovascular accident not specified as per haemorrhage or infarction	I64	Stroke
Specialists manual		
Procedures	Codes included	Study MACE classification
Coronary artery bypass	04601; 04602; 04603; 04604; 04605; 04606	Revascularisation procedure
Percutaneous transluminal coronary angioplasty	00662; 00632	Revascularisation procedure
Laser transmyocardic revascularisation by percutaneous transluminal pass	00114	Revascularisation procedure

Appendix 2: List of cardiac causes of mortality found in the present sample

Primary causes of death

Heart failure death

Cardiopathy death

Myocardial infarction death

Hypertensive cardiopathy death

Cerebrovascular death

Congestive heart failure death

Myocardial ischemia death

Arterial thrombosis death

Cardiac arrhythmia death

Ischemic cardiopathy death

Aortic dissection death

Abdominal anevrism death

Ventricular arrhythmia death

Table 1: Participant's demographic and clinical characteristics as a function of psychiatric groups

% (n)	Depressive disorder n= 572	No depressive disorder N= 1818	Anxiety disorder n= 476	No anxiety disorder n= 1914	History of CAD n= 917	No history of CAD n= 1295	missing data (n)
Demographics							
Age, years (mean \pm SD)	57 \pm 8.52	56 \pm 7.86	55 \pm 8.98	54 \pm 8.06	58 \pm 8.62	56 \pm 8.42	8 [†]
Sex, % female	41 (235) ^a	30 (545)	43 (205) ^b	30 (574)	16 (147) ^c	45 (583)	9 [†]
Ethnicity, % Caucasian	99 (566)	99 (1800)	99 (471)	99 (1895)	99 (908)	99 (1282)	183
Education, \geq 12 years	57 (326)	59 (1073)	52 (248) ^b	60 (1148)	56 (514)	60 (777)	1340
Cohabiting, % yes	64 (366) ^a	73 (1327)	67 (319)	72 (1378)	72 (660)	70 (907)	1340
Medical history							
Depressive disorder	N/A	N/A	54 (257) ^b	17 (325)	24 (218)	24 (311)	0
Anxiety Disorder	45 (257) ^a	12 (217)	N/A	N/A	18 (165) ^c	22 (285)	0
Smoking, % past or current	71 (406)	70 (1273)	72 (343)	70 (1340)	81 (743) ^c	62 (803)	335 [†]
BMI (mean \pm SD)	27 \pm 4.83	27 \pm 4.31	28 \pm 4.46	27 \pm 4.67	28 \pm 5.31	27 \pm 4.48	1577 [†]
Hypertension	44 (252)	43 (113)	43 (205)	44 (842)	49 (449) ^c	40 (518)	185 [†]
High cholesterol	64 (366) ^a	58 (157)	58 (276)	59 (1129)	79 (724) ^c	45 (583)	184 [†]
Diabetes	11 (63)	11 (33)	9 (43)	11 (211)	14 (128) ^c	8 (104)	185 [†]
History of CAD	41 (235)	41 (124)	36 (171) ^b	43 (823)	N/A	N/A	178 [†]
Exercise-induced ischemia	40 (229)	41	38 (181)	41 (785)	59 (541) ^c	29 (376)	65 [†]
Medications							
ACE inhibitors	15 (86)	17 (41)	15 (71)	17 (325)	24 (220) ^c	12 (155)	182
Vasodilators	32 (183)	31 (88)	34 (162)	30 (574)	47 (431) ^c	19 (246)	182
β -blockers	35 (200)	36 (110)	34 (162)	36 (689)	53 (486) ^c	24 (311)	182
Diuretics	6 (34)	8 (14)	7 (33)	8 (153)	8 (73)	7 (91)	182

Any anti-BP medication	54 (309)	58 (154)	54 (257)	56 (1072)	74 (679) ^c	42 (544)	182
Ca-channel blockers	20 (114)	18 (55)	18 (86)	18 (345)	25 (229) ^c	14 (181)	181
Any lipid lowering medications	52 (297)	48 (149)	44 (209) ^b	50 (957)	75 (688) ^c	31 (401)	181
Any anti-ischemic	57 (326)	55 (160)	57 (271)	55 (1053)	77 (706) ^c	40 (518)	185
Aspirin	48 (275) ^a	54 (149)	48 (228) ^b	54 (1034)	80 (734) ^c	34 (440)	185
Anti-diabetic	8 (46)	8 (25)	7 (33)	8 (153)	11 (101) ^c	6 (78)	184

Abbreviations: BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; Ca, calcium

† = Variables included in the multiple imputation procedure

^a = Significantly different from the “No depressive disorder” group

^b = Significantly different from the “No anxiety disorder” group

^c = Significantly different from the “No history of CAD” group

Table 2: Main effects of depressive and anxiety disorders on all-cause mortality and MACE

Variables main effect	All-cause mortality [†]		MACE [†]	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Depressive disorders				
All	2.84	1.25 - 6.49	1.03	0.68 - 1.58
Non-CAD	4.39	1.12 - 17.21	1.44	0.73 - 2.82
CAD	2.32	0.78 - 6.88	0.88	0.49 - 1.59
Anxiety disorders				
All	0.86	0.31 - 2.36	1.44	0.91 - 2.27
Non-CAD	0.61	0.13 - 3.04	1.25	0.62 - 2.51
CAD	0.95	0.25 - 3.69	1.62	0.88 - 3.00

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; MACE, major cardiovascular events

[†] Controlling for age, sex, smoking, history of CAD, diabetes, hypertension, cholesterol, exercise-induced myocardial ischemia, and BMI

Table 3: Results of the univariate analyses regarding the prediction of mortality by each variable included in the model

	All-cause mortality	
	RR	95% CI
History of CAD	5.23	2.53 – 10.78
Smoking (current or past)	4.72	1.79 – 12.42
Sex	3.51	1.50 – 8.24
Myocardial ischemia	2.80	1.37 – 5.72
Cholesterol	2.69	1.18 – 6.12
Hypertension	2.09	0.99 – 4.40
Diabetes	2.27	0.80 – 6.41
Age	1.16	1.11 – 1.22
BMI	0.98	0.80 – 1.19

Abbreviations: CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index

Table 4: Results of the univariate analyses regarding the prediction of MACE by each variable included in the model

	MACE	
	RR	95% CI
History of CAD	5.33	3.69 – 7.70
Smoking (current or past)	2.98	1.82 – 4.88
Sex	4.22	2.82 – 6.32
Myocardial ischemia	7.09	5.03 – 9.98
Cholesterol	2.91	1.97 – 4.28
Hypertension	1.74	1.22 – 2.47
Diabetes	2.75	1.67 – 4.53
Age	1.05	1.03 – 1.07
BMI	1.03	0.94 – 1.13

Abbreviations: MACE, major adverse cardiovascular events; CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease; BMI, body mass index

Figure 1: Effects of depressive disorders on survival among the whole sample

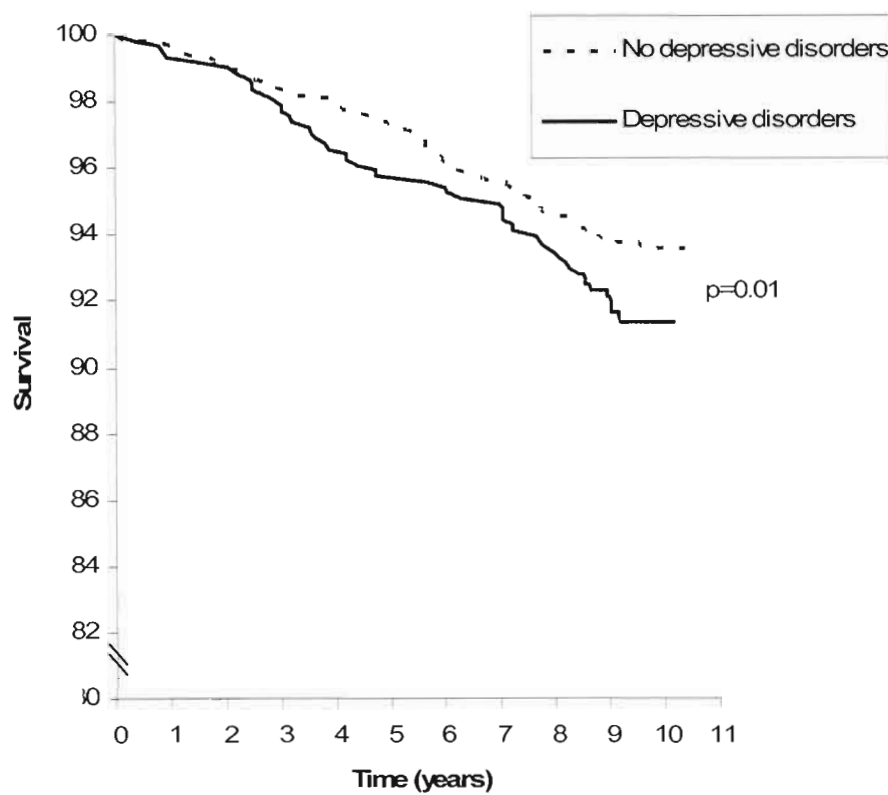
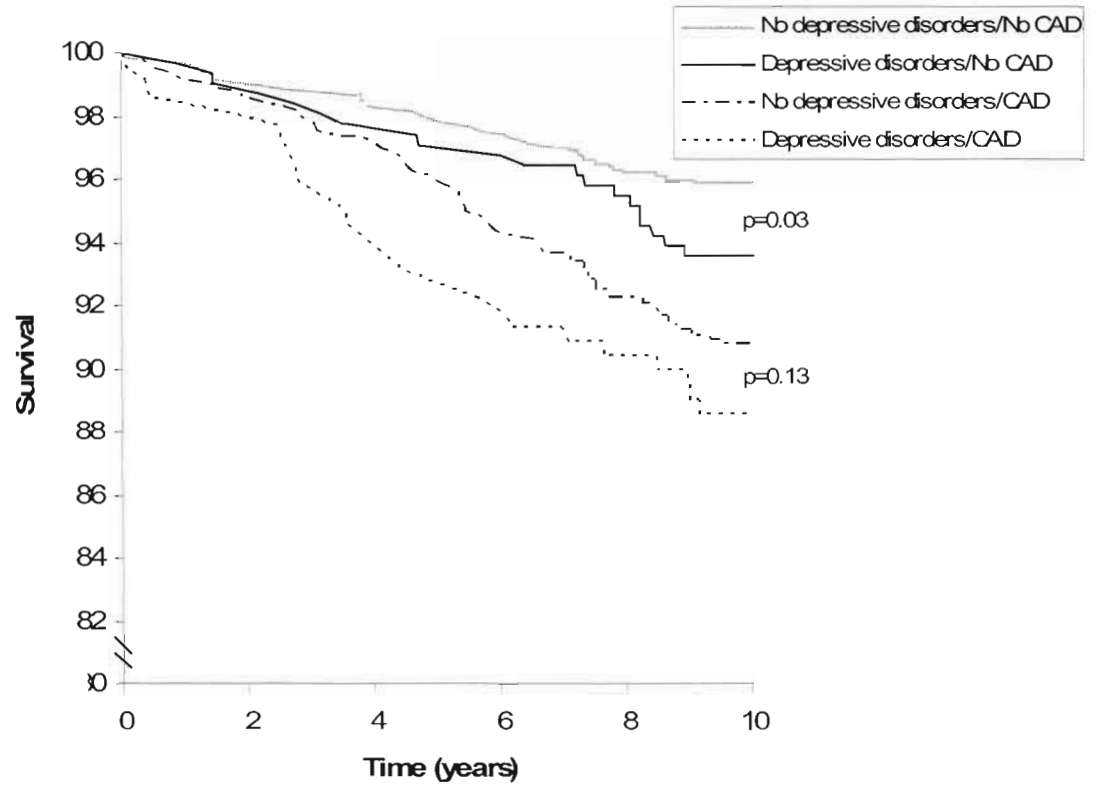


Figure 2: Effects of depressive disorders on survival among CAD and non-CAD patients



References

1. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the Course of Coronary Artery Disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:4-11.
2. Lespérance F, Frasere-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res* 2000;48:379-91.
3. American Psychiatric Association. (1994), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, Washington DC: American Psychiatric Press.
4. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Euro Heart J* 2006;27(3):2763-74.
5. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2002;23:51.
6. Frasere-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:627-36.
7. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of Depression, Acute Myocardial Infarction, and Total Mortality in a Community Sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
8. Suls J, Bunde J. Anger, Anxiety, and Depression as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Problems and Implications of Overlapping Affective Dispositions. *Psychol. Bull.* 2005;131:260-300.
9. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry* 1996;30:17-30.
10. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General Hospital Psychiatry* 2007;29(2):147-55.
11. Aina Y, Susman JL. Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders. *Journal of the American Osteopath Association* 2006;106(5 suppl 2):S9-S14.
12. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong CY, Notghi A, Reyes E, Tindale W, Underwood SR. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004;90:1-10.
13. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV, 3rd, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
14. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JWB, and the Patient Health Questionnaire Primary Care Study G. Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *JAMA* 1999;282:1737-44.
15. Luepker RV, Evans A, McKeiguw P, Reddy KS. (2004), *Cardiovascular survey methods*, Geneva: World Health Organisation.

16. Yuan YC: Multiple Imputation for Missing Data: Concepts and New Development (Version 9.0), 2010
17. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
18. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Group: ftC. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann. Int. Med.* 2001;134:663-94.
19. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Blazing MA, Gauden LH, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2004;110:3452-6.
20. Herrmann C, Brand-Driehorst S, Buss U, Ruger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res* 2000;48:455-62.
21. Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J* 2006;152:940.e1.
22. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-Month Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
23. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-Year Risk of Cardiac Mortality in Relation to Initial Severity and One-Year Changes in Depression Symptoms After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1049-53.
24. Irvine J, Basinski A, Baker B, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M, Dorian P. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction: Testing for the Confounding Effects of Fatigue. *Psychosom Med* 1999;61:729-37.
25. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, Freedland KE, Berkman LF, Watkins LL, Czajkowski SM, Hayano J, Jaffe AS. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-81.
26. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Int Med* 2000;160(14):2101-7.
27. Escobedo LG, Kirch DG, Anda RF. Depression and smoking initiation among us latinos. *Addiction* 1996;91(1):113-9.
28. Dixit AR, Crum RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry* 2000;157:751-8.
29. Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics* 2002;110(3):497-504.

30. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, Kwan M, Gomez SL, Neugut AI. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;[Epub ahead of print].
31. Farrell SW, Finley CE, McAuley PA, Frierson GM. Cardiorespiratory Fitness, Different Measures of Adiposity, and Total Cancer Mortality in Women. 2011;[Epub ahead of print].
32. Paganini-Hill A. Lifestyle practices and cardiovascular disease mortality in the elderly: the leisure world cohort study. *Cardiol Res Pract* 2011;[Epub: Ahead of Print].
33. Neblett RC, Hutton HE, Lau B, McCaul ME, Moore RD, Chander G. Alcohol Consumption Among HIV-Infected Women: Impact on Time to Antiretroviral Therapy and Survival. *J Womens Health* 2011;[Epub ahead of print].
34. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatric Clinics of North America* 1998;293-307.
35. Bremmer MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of Affective Disorders* 2008;106(3):249-55.
36. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord* 2009;116 (1-2).
37. Noori N, Kovesdy CP, Dukkupati R, Feroze U, Molnar MZ, Bross R, Nissenson AR, Kopple JD, Norris KC, Kalantar-Zadeh K. Racial and Ethnic Differences in Mortality of Hemodialysis Patients: Role of Dietary and Nutritional Status and Inflammation. *American Journal of Nephrology* 2011;33(2):157-67.
38. Almeida OP, Pfaff JJ. Depression and smoking amongst older general practice patients. *Journal of Affective Disorders* 2005;86(2-3):317-21.
39. Lawrence D, Considine J, Mitrou F, Zubrick SR. Anxiety disorders and cigarette smoking: Results from the Australian Survey of Mental Health and Wellbeing. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010;44(6):520-7.
40. Saban A, Flisher AJ. The association between psychopathology and substance use in young people: a review of the literature. *Journal of Psychoactive Drugs* 2010;42(1):37-47.
41. Lukassen J, Beaudet MP. Alcohol dependence and depression among heavy drinkers in Canada. *Social Science & Medicine* 2005;61:1658-67.
42. Cameron OG, Abelson JL, Young EA. Anxious and depressive disorders and their comorbidity: Effect on central nervous system noradrenergic function. *Biol Psychiatry* 2004;56:875-83.
43. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. Somatic Symptoms and Physiologic Responses in Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder: An Ambulatory Monitor Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:913-21.
44. Katon WJ, VonKorff M, Lin E. Panic disorder: relationship to high medical utilization. *American Journal of Medicine* 1992;92:1A-11s.

45. Kim HK, Park JH, Park JH, Kim JH. Differences in adherence to antihypertensive medication regimens according to psychiatric diagnosis: results of a Korean population-based study. *Psychosom Med* 2010;72(1):80-7.
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
47. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J. Int. Med.* 2000;247:629-39.
48. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies. The Story of Major Adverse Cardiac Events and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):701-7.
49. ENRICHD I. The effects of treating depression and low social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery In Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. 2003;289:3106-16.
50. First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID): Washington, DC. 1995.
51. Sun W, Schooling M, Chan WM, Sang KH, Lam TH. The Association Between Depressive Symptoms and Mortality Among Chinese Elderly: A Hong Kong Cohort Study. *Journal of Gerontology* 2010;Epub: Ahead of print.

CHAPITRE V
DISCUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le présent projet doctoral avait pour objectif d'évaluer l'effet des troubles de l'humeur et anxieux sur la sensibilité de certaines méthodes d'investigation cardiovasculaire, ainsi que sur la morbidité cardiaque et la mortalité générale. Les hypothèses émises ont été vérifiées à l'aide d'un échantillon composé de patients avec et sans histoire de MCV, et qui étaient référés pour un test de perfusion myocardique à l'effort à l'ICM entre 1998 et 2002. Le chapitre V de cette thèse prévoit ainsi un retour sur les résultats rapportés dans les troisième et quatrième chapitres et offre une discussion interprétative de ceux-ci. Il se subdivise en cinq sections : 1) retour sur les résultats, interprétation et discussion ; 2) implication clinique des résultats ; 3) transfert des connaissances ; 4) considérations méthodologiques : limites, faiblesses, forces, pistes de recherches futures et état des connaissances quant au traitement des troubles psychiatriques chez les patients cardiaques; et 5) conclusion.

5.1 Section 1 : Retour sur les résultats, interprétation et discussion

5.1.1 *Résumé des études présentées*

L'élaboration des projets de recherche constituant la présente thèse a été faite en vue d'apporter une contribution complémentaire à l'état actuel des connaissances, en lien avec la présence accrue des troubles psychiatriques en contexte de soins primaires et tertiaires. De par les résultats obtenus, cette thèse permet ainsi d'apporter un éclairage supplémentaire quant à l'impact des troubles anxieux sur l'efficacité de différentes méthodes d'investigation de l'ischémie myocardique. Elle permet également de contribuer à la confirmation et/ou l'infirmer de certaines hypothèses relatives aux mécanismes physiologiques impliqués dans la relation entre les troubles anxieux et les MCV. La deuxième partie du projet doctoral permet quant à elle de mettre en lumière la contribution relative et prospective, à la fois des troubles cliniques de l'humeur et des

troubles anxieux, à l'incidence de la mortalité générale et des événements cardiovasculaires majeurs.

5.1.1.1 Article 1: The impact of anxiety disorders on assessment of myocardial ischemia and exercise stress test performance

Dans l'article dont il est question au chapitre trois, les résultats des analyses effectuées paraissaient suggérer que les patients souffrant d'un trouble anxieux seraient plus nombreux à recevoir un résultat faussement négatif, lors de l'investigation pour ischémie myocardique à l'aide de l'ECG uniquement, comparativement aux patients non anxieux. Toutefois, lorsque la dépression majeure est ajoutée aux autres co-variables dans le modèle d'analyse, les effets de l'anxiété sur le taux de « faux- négatifs », ainsi que sur le taux de diagnostics d'ischémie révélés par l'ECG deviennent statistiquement non significatifs. Ceci suggère donc que l'effet de l'anxiété sur la sensibilité de l'ECG deviendrait nul, lorsque le modèle d'analyse prévoit un ajustement en fonction de la présence des troubles de l'humeur. D'un point de vue, ces résultats semblent venir supporter l'idée selon laquelle l'ECG serait une méthode d'investigation de l'ischémie myocardique tout autant sensible que le SPECT chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique anxieux. À l'inverse, l'ECG s'avèrerait une méthode de détection moins sensible que le SPECT chez les patients souffrant d'un trouble dépressif (Lavoie et al., 2004b). Il paraît ainsi justifié de réitérer l'importance de considérer la présence des troubles de l'humeur lors du choix d'une méthode d'investigation cardiovasculaire chez les patients concernés.

Toujours dans le cadre du premier article, les analyses visant l'étude de la relation entre l'anxiété et la performance des patients au test à l'effort n'ont révélé aucun effet significatif de l'anxiété, contrairement à ce qui a préalablement été observé chez les patients dépressifs (Lavoie et al., 2004b). Ces résultats suggèrent ainsi que la dépression soit le trouble psychiatrique à considérer lors de l'évaluation de la performance des patients à l'effort, alors que les troubles anxieux ne s'avèreraient pas un facteur d'importance. Toutefois, en ce qui concerne la réactivité cardiovasculaire, même lors de l'ajustement du modèle d'analyse en fonction des troubles de l'humeur,

les résultats ont révélé une tendance des troubles anxieux à amoindrir le niveau de pression artérielle systolique (PAS) et le produit pouls-pression (PPP) lors de l'atteinte du niveau maximal d'effort, suggérant une atteinte au niveau du SNA chez ces patients.

5.1.1.1.1 Hypothèses concernant les effets des troubles anxieux sur la sensibilité de l'ECG, ainsi que sur la performance et la réactivité cardiovasculaire au test à l'effort

Étant donné le fait que l'inclusion de la dépression majeure en tant que co-variable ait rendu les résultats ci-haut non significatif, une hypothèse considérant le fait que les troubles de l'humeur puissent avoir modulé les résultats observés en premier lieu devait être proposée. Certaines études antérieures permettent de supporter cette hypothèse, puisqu'elles ont par exemple démontré que les patients dépressifs performaient significativement moins lors du test à l'effort que les patients non dépressifs (Bettinardi et al., 2004; Lavoie et al., 2004b). Dans l'étude concernant la présente thèse, l'influence de la dépression majeure sur les résultats obtenus est d'autant plus plausible lorsque l'on considère le fait que 44% des patients du groupe anxieux souffraient également d'un trouble de dépression majeure concomitant, ce qui correspond au taux de concomitance retrouvé dans la population générale (American Psychiatric Association, 2000).

De plus, les effets observés de l'anxiété sur la réactivité cardiovasculaire à l'effort semblent suggérer une atteinte au niveau du SNA des patients souffrant d'un trouble d'anxiété. Brièvement, tel qu'il en a été discuté dans le premier article, il pourrait être postulé que l'anxiété soit associée à une régulation autonome amoindrie via un mauvais fonctionnement au niveau de la sensibilité des barorécepteurs. Cette hypothèse a été émise en raison du fait que certains auteurs ont observé une corrélation positive entre la sensibilité des barorécepteurs et l'augmentation de la PAS chez les patients, lors d'un niveau maximal d'effort (Manabe, Fukuma, Tuchida, Kato, Mabuchi, & Takano, 2007). Cette explication peut également être appuyée du fait qu'il a été démontré que le PPP était un bon indicateur de la sensibilité des barorécepteurs (Raven,

Fadel, & Ogoh, 2006). Cette hypothèse soulignerait l'importance du dépistage et du traitement des troubles psychiatriques chez les patients cardiaques, puisqu'un fonctionnement amoindri des barorécepteurs a été associé à un risque significativement plus élevé de mortalité parmi une population de patients atteints de MCV (Rovere, Bigger, Marcus, Mortara, & Schwartz, 1998).

De façon globale, les résultats présentés dans le cadre du premier article scientifique soulignent le fait que les troubles anxieux ne constituent pas un facteur d'importance dans la considération de la performance des patients à l'effort et de la détection de l'ischémie myocardique au moyen du SPECT. Les troubles anxieux pourraient toutefois influencer la réactivité cardiovasculaire en réponse à l'effort physique.

5.1.1.2 Article 2: The relative impact of depressive and anxiety disorders on mortality and major adverse cardiovascular events: Results from the DECADE study (Depression Effects on Coronary Artery Disease Events)

Cet article constitue la deuxième partie du projet de recherche présenté, soit le volet prospectif. Ce rapport concerne l'étude de la relation entre les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et le risque prospectif de mortalité et d'événements cardiovasculaires majeurs chez 2390 patients référés à l'ICM pour un test de perfusion myocardique. L'échantillon utilisé comprenait ainsi des patients avec et sans MCV. Les données médicales complètes des participants à l'étude ont été obtenues par le biais de la RAMQ, MedEcho et l'ISQ, et représentent l'analyse d'une période moyenne de 8.8 années de suivi médical de chacun des patients.

5.1.2.1 Lien entre les troubles de l'humeur et d'anxiété et le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires majeurs

De façon sommaire, les résultats rapportés dans le deuxième article font état du fait que les patients qui souffraient d'un trouble de l'humeur lors de leur évaluation au niveau de base étaient significativement plus à risques de mortalité au cours des 8.8

années subséquentes, comparativement à ce qui était observé chez les patients non dépressifs. Le risque de mortalité n'était cependant pas augmenté de façon significative parmi les patients souffrant d'un trouble anxieux. Les résultats obtenus suggéraient également que, lorsque les patients étaient catégorisés en fonction de leur statut cardiaque, la présence des troubles de l'humeur prédisait de façon significative l'incidence de la mortalité chez les patients sans MCV seulement. Finalement, ni les troubles de l'humeur ni les troubles anxieux n'étaient associés au risque ultérieur d'événements cardiovasculaires (p.ex. pontage, IM non-fatal, etc.). Il est important de préciser que ces résultats ont été obtenus indépendamment de plusieurs facteurs de risques traditionnels des MCV et des maladies chroniques en général, suggérant que les troubles de l'humeur constitueraient un facteur de risque indépendant pour la mortalité générale.

5.1.2.1.1 Hypothèses concernant le lien entre les troubles de l'humeur et le risque de mortalité

Compte tenu de l'état des écrits en regard des mécanismes possiblement sous-jacents à la relation entre les troubles de l'humeur et les MCV, il paraît justifié de penser que la part du risque de mortalité attribuable aux troubles de l'humeur puisse s'expliquer en termes de comportements mais aussi en termes de processus psychophysiologiques. En effet, tel que discuté dans le cadre du deuxième article, le risque de mortalité chez les patients dépressifs pourrait être attribuable, entre autres, aux «mauvais comportements de santé» parfois adoptés par les gens souffrant d'un trouble de l'humeur. À ce propos, les études antérieures semblent démontrer que les patients dépressifs sont plus sujets au tabagisme (Escobedo, Reddy, & Giovino, 1998; Weiss, Mouttapa, Chou, Nezami, Johnson, & Palmer, 2005), à l'inactivité physique (De Moor et al., 2006; Galper et al., 2006), à une consommation élevée d'alcool (Dixit & Crum, 2000; Goldstein & Levitt, 2006; Lukassen & Beaudet, 2005), à l'obésité (Goodman & Whitaker, 2002; Richardson et al., 2003), ainsi qu'à un manque d'observance aux traitements médicaux (DiMatteo, Lepper, & Croghan, 2000). Ainsi, le fait que les comportements précédents soient

directement associés au risque de mortalité générale (Kvaavik, Batty, Ursin, Huxley, & Gale, 2010) porte à croire qu'ils puissent contribuer à expliquer la relation entre les troubles de l'humeur et le risque accru de mortalité ultérieure. Il est toutefois important de préciser que dans le cadre de la présente étude, la présence des troubles de l'humeur n'était pas associée à une incidence de tabagisme ou d'IMC plus élevé chez les participants. Ceci suggère que des facteurs autres que le tabagisme et l'obésité, et non évalués dans la présente étude (p.ex. manque d'observance aux traitements), soient impliqués dans la relation entre la dépression et la mortalité dans le présent échantillon.

Une hypothèse suggérant que des mécanismes physiologiques moduleraient aussi la relation entre les troubles de l'humeur et la mortalité a également été soulevée. Puisque certains auteurs ont rapporté différentes atteintes au niveau du SNA (Carney et al., 2001; Guinjoan et al., 2007; Lavoie et al., 2010; Pelletier et al., 2009, voir annexe B) et du système endocrinien (Henningsson et al., 2008; Plotsky, Owens, & Nemeroff, 1998), incluant la dysfonction endothéliale (Lavoie et al., 2010, voir annexe C), chez les patients dépressifs, il est justifié de croire en l'action de ces phénomènes psychophysiologiques en tant que facteurs modulant leur risque de mortalité. Aussi, les irrégularités endocriniennes retrouvées chez les gens souffrant de dépression peuvent avoir pour conséquence un niveau d'inflammation organique accru (Appels, Bär, Bär, Bruggeman, & de Baets, 2000; Bremmer et al., 2008; Henningsson et al., 2008). Des niveaux élevés d'inflammation systémique étant en retour associés au risque de différentes maladies chroniques potentiellement fatales tel que le cancer (Chaturvedi et al., 2010; Terzić, Grivennikov, Karin, & Karin, 2010), il est également proposé que les mécanismes inflammatoires puissent expliquer le risque élevé de mortalité retrouvé chez les patients dépressifs.

Puisque les troubles de l'humeur ne semblaient pas être associés de façon significative au risque de mortalité chez les patients atteints de MCV au niveau de base, il a été proposé que la maladie cardiaque en elle-même puisse constituer un facteur expliquant mieux le risque de mortalité que les troubles de l'humeur chez ces patients. De plus, les patients cardiaques étaient significativement plus à risques de décéder pour

cause de MCV que les patients non cardiaques. Ainsi, puisque la mortalité cardiaque n'était pas associée à la présence des troubles de l'humeur lors des analyses secondaires, il pourrait être plausible de penser que les causes de décès dans chacun des groupes expliqueraient les résultats négatifs chez les patients cardiaques versus les résultats positifs chez les patients sans histoire de MCV. Finalement, les résultats obtenus lors des analyses secondaires et démontrant une tendance pour les troubles de l'humeur à être associés au risque de mortalité pour cause de cancer, pourraient suggérer que la relation entre les troubles de l'humeur et le risque de mortalité chez les patients cardiaques pourraient atteindre le seuil de signification si la mortalité pour cause de cancer était évaluée indépendamment de la mortalité cardiaque.

5.2 Section 2: Implication clinique des résultats

De façon globale, le présent projet visait à dresser un portrait précis quant à la contribution indépendante et relative des troubles anxieux et de l'humeur au risque cardiovasculaire. De par les études effectuées, les effets de ces troubles psychiatriques sur la sensibilité de certaines méthodes d'investigation cardiaque, ainsi que sur la morbidité cardiovasculaire et la mortalité générale, ont pu être investigués. D'un point de vue clinique, les résultats ayant été observés suggèrent l'importance de sensibiliser les intervenants en contexte de soins primaires et tertiaires à la présence accrue des problématiques relatives aux troubles de l'humeur, notamment parmi les populations de patients à risques ou atteints de MCV. L'effet potentiel des troubles de l'humeur sur le dépistage de l'ischémie myocardique à l'aide de l'ECG pourrait par exemple constituer un des mécanismes sous-jacents à la relation entre les troubles de l'humeur et le risque de mortalité, parmi ces patients dépressifs chez qui la maladie cardiovasculaire pourrait ne pas être détectée.

En ce qui concerne les troubles anxieux, les résultats observés permettent de croire qu'ils ne joueraient pas un rôle significatif quant à la performance des patients au test à l'effort, quant à la sensibilité de l'ECG à détecter l'ischémie myocardique et quant au risque prospectif de mortalité et d'événements cardiovasculaires. Les patients

souffrant d'un trouble anxieux auraient toutefois tendance à présenter une réactivité cardiovasculaire à l'effort qui serait amoindrie, ce qui suggère une atteinte au niveau du SNA chez ces patients. Bien que les résultats obtenus de par ces études semblent suggérer que les troubles d'anxiété ne constituent pas un facteur de risque pour la morbidité cardiovasculaire et la mortalité générale, il paraît important de nuancer l'interprétation des résultats obtenus. En effet, bien que les présentes études suggèrent que les troubles anxieux présentés seuls ne paraissent pas constituer un facteur de risque significatif au niveau de la morbidité cardiaque et de la mortalité, il est important de souligner le fait que certains chercheurs ont démontré que la comorbidité entre la dépression et l'anxiété serait parfois plus néfaste au point de vue médical, que chacun des deux troubles considéré de façon individuelle. Par exemple, les personnes souffrant à la fois de dépression majeure et d'anxiété généralisée présenteraient des niveaux plus élevés de cholestérol total et de triglycérides que les personnes ne présentant qu'un des deux troubles psychiatriques (Sevincok, Buyukozturk, & Dereboy, 2001). D'autres études ont aussi permis d'observer un risque significativement plus élevé de mortalité chez les personnes présentant à la fois une symptomatologie dépressive et anxieuse que ce qui était observé chez les personnes étant seulement dépressives ou anxieuses (Doering et al., 2009; Phillips et al., 2009). Ainsi, dans le but de vérifier l'hypothèse selon laquelle la comorbidité entre les troubles de l'humeur et anxieux s'avèrerait un facteur de risque plus important que l'un ou l'autre des deux troubles considéré de façon isolé, des analyses statistiques exploratoires ont été effectuées. Dans cette optique, quatre groupes ont été formés en fonction du statut psychiatrique des participants (1. aucun trouble; 2. troubles de l'humeur seulement; 3. troubles anxieux seulement; 4. troubles de l'humeur et anxieux) et chacun des groupes 2, 3 et 4 a été comparé au groupe 1, soit aux patients sans trouble psychiatrique, quant à leur risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Les résultats de ces analyses ont permis d'observer que les patients atteints à la fois d'un trouble de l'humeur et d'un trouble anxieux présentaient un risque plus de trois fois plus élevé de mortalité générale, comparativement à ce qui était observé chez les patients sans trouble psychiatrique (RR

= 3.24, 95% IC : 1.04 – 10.11). Une tendance a également été observée quant à l'effet de la dépression présentée seule sur le risque de mortalité (RR = 2.16, 95% IC : 0.83 – 5.67) et aucun effet des troubles anxieux n'a été obtenu (RR = 0.41, 95% IC : 0.08 – 2.18). Conformément à ce qui a été observé lors des analyses principales, aucun effet significatif des troubles de l'humeur et/ou anxieux n'a été observé quant au risque d'événements cardiovasculaires. Les résultats obtenus concernant le risque de mortalité semblent ainsi confirmer l'hypothèse selon laquelle la comorbidité entre la dépression et l'anxiété constituerait un facteur de risque plus important que l'un ou l'autre des troubles présenté seul. Ils suggèrent par le fait même l'importance théorique et clinique de considérer les troubles anxieux, en concomitance avec les troubles de l'humeur, lors de l'évaluation du risque de mortalité des patients. Les résultats de ces analyses exploratoires font l'objet d'un article scientifique supplémentaire qui sera soumis sous peu à la revue *Psychosomatic Medicine*.

Conséquemment à la section précédente, il est important de mentionner que les résultats présentés aux troisième et quatrième chapitres de cette thèse démontrent que, parmi les 2390 patients référés pour un test de perfusion myocardique à l'effort, une proportion aussi importante que 31% d'entre eux souffrait d'un trouble de l'humeur et/ou d'anxiété. Les résultats ont également démontré que la présence des troubles de l'humeur avait le potentiel d'augmenter le risque ultérieur de mortalité et ce, indépendamment des principaux facteurs de risques traditionnellement associés aux maladies chroniques telles que les MCV. Il est donc primordial de sensibiliser les différents professionnels de la santé œuvrant par exemple aux services des urgences ou au sein de cliniques médicales externes à cette problématique, ainsi qu'à la façon de contribuer à sa résolution.

5.3 Section 3 : Transfert des connaissances

5.3.1 Transfert des connaissances auprès du corps médical

Pour l'équipe médicale pratiquant en cardiologie, le fait de dépister les troubles anxieux et de l'humeur chez les patients peut parfois s'avérer un défi. Plusieurs

symptômes associés à la dépression tels que la fatigue, la perte de poids, les difficultés de sommeil ou l'incapacité à effectuer certaines tâches peuvent mimer ou s'apparenter aux symptômes attribuables à la maladie cardiaque (American Psychiatric Association, 1994, 2000; Carney & Freedland, 2008). D'autres symptômes survenant par exemple dans le cadre du trouble panique, tels que les douleurs à la poitrine, l'essoufflement, la sensation d'étouffement et la transpiration peuvent aussi être ressentis par les patients cardiaques lors d'un effort physique, d'une exacerbation de l'angine de poitrine ou encore lors d'un IM (American Psychiatric Association, 2000; Carney & Freedland, 2008). Ceci peut faire en sorte que les cardiologues ou encore les infirmières en cardiologie soient moins alertes aux signes spécifiques aux troubles psychiatriques. Certains médecins spécialisés en cardiologie paraissent également croire qu'il soit normal que les patients cardiaques soient dépressifs ou anxieux, étant donné leur état de santé (Nickels et al., 2009). Bien qu'une proportion très importante des patients atteints de MCV souffre également d'un trouble de l'humeur ou d'anxiété, il est important que le corps médical sache que tous les patients cardiaques ne souffrent pas de tels désordres et que ceux-ci demeurent des maladies à part entière qui, bien que fréquentes, ne doivent pas pour autant être considérées normales.

Afin de diminuer les conséquences associées aux contraintes précédentes, des plans d'action se doivent d'être élaborés afin de sensibiliser et de fournir un enseignement spécifique au corps médical œuvrant en cardiologie ou au sein de tout autre milieu de soins primaires et tertiaires. Il pourrait par exemple être bénéfique pour ces professionnels de la santé d'être informés du fait que les gens souffrant d'une maladie cardiaque ont tendance à rapporter surtout des contraintes physiques et vagues à leur cardiologue, plutôt que des plaintes de nature émotionnelle (Nickels et al., 2009). Aussi, plus le nombre de contraintes physiques rapporté par un patient est important, plus grande est la probabilité qu'il souffre d'un trouble de l'humeur. Plus spécifiquement, lorsqu'il y a présence de quatre à cinq symptômes physiques chez un patient, la probabilité que cette personne souffre d'une dépression se situe autour de 20%, et grimpe à 60% lors de la présence de neuf symptômes physiques ou plus

(Kroenke, Spitzer, & Williams, 1994). Malheureusement, bien que la transmission de ce type d'informations puisse s'avérer souhaitable et nécessaire, aucune donnée concernant l'efficacité de méthodes particulières de transmission des connaissances auprès du corps médical ne semble présentement disponible. Des études ultérieures adressant cette problématique paraissent donc nécessaires.

5.3.2 Transfert des connaissances auprès des patients

Il est important que le personnel médical soit à l'affût des données concernant les troubles anxieux et de l'humeur en contexte de soins primaires et tertiaires. Toutefois, malgré la bonne volonté et la compétence des médecins, il arrivera à plusieurs reprises que ces désordres psychiatriques passent sous silence et ce, en raison de contraintes supplémentaires associées cette fois aux patients. En effet, les personnes consultant en cardiologie peuvent parfois croire que leur cardiologue est présent pour aborder les problèmes relatifs au cœur uniquement et que leur consultation ne consiste pas en un contexte approprié pour discuter de la façon dont ils se sentent (Nickels et al., 2009; Whooley & Simon, 2000). De plus, un nombre important de patients souffrant d'une MCV semblent associer les symptômes anxieux et dépressifs à leur état de santé (Nickels et al., 2009). Ils paraissent ainsi parfois portés à croire qu'il soit normal qu'ils aient moins d'intérêt dans leurs activités quotidiennes ou encore qu'il soit bien normal de « paniquer » lorsqu'ils ressentent des symptômes physiques et de s'inquiéter continuellement, étant donné leur état de santé. Ces croyances pourraient donc constituer un facteur amenant les patients à tolérer les symptômes anxieux et dépressifs et à ne pas chercher à obtenir de l'aide afin de les traiter (Nickels et al., 2009).

En raison des facteurs ci-dessus, il importe que la population générale soit informée des risques associés aux troubles de l'humeur et aux troubles anxieux, de l'importance d'en discuter avec leur médecin s'ils croient en être atteints, ainsi que des différents lieux et options de traitements. Toutefois, bien que l'importance d'informer la population générale puisse être généralement reconnue, aucune donnée démontrant l'efficacité de stratégies d'information particulières ne semble actuellement disponible.

En fait, certains organismes telle que la Fondation des maladies du cœur prévoient déjà la diffusion d'informations auprès du public via leur site Internet mais à ce jour, aucune évidence ne permet de penser que ce type de stratégie ait permis d'améliorer la situation, c'est-à-dire d'augmenter le niveau de connaissances de la population quant aux données concernant les troubles psychiatriques et les MCV.

En résumé, bien que les professionnels de la santé possèdent une part importante de la responsabilité quant au dépistage et au traitement des troubles anxieux et de l'humeur chez les patients cardiaques ou à risques de le devenir, il est tout aussi important que ces patients adoptent un rôle proactif vis-à-vis la gestion de leur état de santé mentale, tout autant que physique. C'est grâce aux actions complémentaires, ainsi qu'à la collaboration entre les deux parties que les conséquences associées aux troubles de l'humeur et anxieux chez les patients atteints ou à risques de MCV pourront éventuellement être reconnues et diminuées. L'atteinte de cet objectif doit toutefois passer par une transmission efficace des connaissances auprès du public et des professionnels de la santé et dans cette optique, des études adressant cette problématique paraissent nécessaires.

5.4 Section 4 : Considérations méthodologiques et directions futures

5.4.1 *Limites et forces des études*

Les résultats présentés dans le cadre des troisième et quatrième chapitres de cette thèse doivent être interprétés à la lumière de certaines considérations méthodologiques supplémentaires et donc, non abordés dans le cadre des deux articles scientifiques. Une limite importante touchant les deux études concerne notamment le fait que la raison de référence des patients pour un test de perfusion myocardique à l'effort n'a pu être obtenue de façon systématique pour tous les participants. Puisque cette information manquait au dossier du patient ou était difficilement interprétable étant donné les raisons de références multiples, cette variable n'a pu être prise en considération lors de l'interprétation des résultats obtenus. Ceci affecte donc la validité externe de l'étude, puisque nous ne pouvons généraliser ces résultats à certains groupes de patients

spécifiques. Malgré la contrainte précédente, il est tout de même important de mentionner que tous les participants des études présentées étaient des patients vus en clinique externe et que, de ce fait aucune évaluation n'a été effectuée auprès de patients hospitalisés. Ceci augmente donc l'homogénéité au sein de l'échantillon. De plus, les raisons de références les plus souvent indiquées étaient majoritairement constituées de plaintes de douleurs thoraciques/angine de la part des patients, des résultats d'ECG anormaux, un examen de suivi à la suite d'un IM, une histoire familiale de MCV et, plus rarement, un examen médical à des fins de renouvellement du permis de conduire.

Deuxièmement, une majorité d'homme (67%) constituait les échantillons utilisés. Il pourrait ainsi être possible de penser que les résultats observés sont plus difficilement généralisables à une population féminine. En effet, bien que la proportion d'hommes dans notre échantillon représente ce qui est habituellement observé en contexte cardiologique (Carney et al., 2003; Yusuf et al., 2004), le taux élevé de MCV chez les femmes, ainsi que le moins bon pronostic cardiovasculaire associé au sexe féminin (Becker et al., 1994) suggère tout de même la nécessité d'améliorer les pratiques de référence, afin de mieux représenter la population féminine dans le cadre des études menées en cardiologie.

Une limite additionnelle consiste en ce que les échantillons des deux études soient des échantillons de convenance. Par contraintes de temps et de ressources disponibles, tous les patients se présentant pour un test de perfusion myocardique n'ont pu être rencontrés par les assistants de recherche, limitant aussi la généralisation des résultats à l'ensemble des patients référés pour un test à l'effort en médecine nucléaire.

Finalement, une limite additionnelle cette fois relative à la deuxième étude uniquement consiste dans le fait que l'IMC était manquant pour la majorité (66 %) des participants. Ce facteur ayant été inclus en tant que co-variable dans tous nos modèles d'analyses, nous avons dû estimer ces valeurs à l'aide d'une procédure statistique d'imputation multiple, ce qui ne peut être aussi précis que l'utilisation des valeurs réelles. Des analyses exploratoires supplémentaires, effectuées sans l'inclusion de l'IMC en tant que co-variable, nous ont toutefois permis de constater que cette variable ne

constituait pas un facteur d'influence sur les variables dépendantes. Nous pouvons donc croire que la procédure d'imputation multiple effectuée n'a pas modulé le patron de résultats observés.

Bien que les études constituant cette thèse présentent certaines limites méthodologiques, elles exposent également plusieurs forces importantes soulignant leur contribution aux écrits existants sur le sujet. Tout d'abord, le fait qu'une entrevue psychiatrique structurée et valide ait été utilisée pour évaluer la présence des troubles anxieux et de l'humeur a permis une estimation juste de l'état psychiatrique des patients, ainsi qu'une contribution significative aux écrits actuels. En effet, une proportion importante des études similaires ayant été menées antérieurement utilisait plutôt des questionnaires auto-complétés, parfois non validés et donnant une approximation des symptômes de dépression et d'anxiété présentés par les patients (Frasure-Smith & Lesperance, 2003; Herbst et al., 2007; Herrmann et al., 2000; Lane et al., 2002; Shibeshi, Young-Xu, & Blatt, 2007). De plus, l'inclusion des principaux troubles anxieux et de l'humeur retrouvés à l'axe I du DSM-IV (p.ex. trouble d'anxiété généralisée, trouble panique, dépression majeure, dysthymie, etc.) permet une meilleure généralisation des résultats à l'ensemble de la population générale, les désordres psychologiques précédents constituant ceux y étant retrouvés le plus fréquemment (American Psychiatric Association, 2000).

Une importante force additionnelle relative aux deux études réside dans l'inclusion des principaux facteurs de risque traditionnels des MCV en tant que co-variables dans les différents modèles d'analyses. En effet, ceci a permis d'évaluer de façon indépendante les différents impacts des troubles anxieux et de l'humeur sur les paramètres observés. Plusieurs des études antérieures sur le sujet n'évaluaient ni n'incluaient ces variables fortement confondantes dans leurs analyses, rendant ainsi difficile d'évaluer la portion réelle de la variance des résultats obtenus étant explicable par la dépression et/ou l'anxiété (Allonier et al., 2004; Bowen, Senthilsevan, & Barale, 2000; Fan et al., 2008; Nicholson, Fuhrer, & Marmot, 2005; Weitof & Rosen, 2005). Aussi, les analyses effectuées dans le cadre des deux études constituant la présente thèse

prévoient l'inclusion des troubles de l'humeur ou anxieux (selon lesquels constituaient la variable indépendante) en tant que co-variable, permettant ainsi d'évaluer la contribution relative de chacun de ces troubles de façon indépendante l'un de l'autre. Ceci constitue une force méritant d'être soulignée, puisque plusieurs des études actuellement recensées dans les écrits scientifiques ne permettent pas une telle interprétation des résultats (Albert et al., 2005; Eaker et al., 2005; Fan et al., 2008; Frasure-Smith & Lesperance, 2008; Jiang et al., 2004; Shibeshi, Young-Xu, & Blatt, 2007; Todaro et al., 2003; Weitoft & Rosen, 2005). Enfin, les deux études présentées ont également été effectuées auprès d'échantillons de grande taille ($n = 2271$ et 2390 respectivement, voir chapitre deux pour les détails concernant la taille des échantillons), constitués à la fois d'hommes et de femmes, ainsi que d'une population diversifiée (patients avec et sans MCV), permettant donc d'améliorer la généralisation des résultats obtenus à l'ensemble de la population.

5.4.2. Références et traitements psychologiques en contexte médical

Lorsque le dépistage des troubles psychiatriques est effectué de façon adéquate et que les médecins traitants identifient par exemple un trouble de l'humeur ou encore un trouble d'anxiété chez un patient, est-il justifié de penser que les références et/ou les traitements appropriés du désordre psychiatrique suivront systématiquement le diagnostic? À ce sujet, les résultats d'une étude effectuée par Birket-Smith et Rasmussen (2008) ont révélé que, parmi 86 patients d'une clinique externe de cardiologie, 40% ont reçu un diagnostic de trouble psychologique lorsqu'évalué par un membre de l'équipe de recherche spécialisé en santé mentale. À leur tour, lorsque les cardiologues évaluaient ces mêmes patients, la plupart d'entre eux étaient une fois de plus identifiés comme ayant un trouble psychiatrique. Toutefois, malgré le fait que les cardiologues dépistaient le désordre mental chez les patients, aucun d'entre eux n'a par la suite été référé à un professionnel de la santé mentale ou reçu quelque traitement que ce soit (Birket-Smith & Rasmussen, 2008). Les troubles psychiatriques présentés par les patients suivis en contexte médical constituent des maladies concomitantes au même

titre que n'importe quelle autre affection physique et devraient donc être adressés de façon systématique lorsque diagnostiqués. Ceci prend tout son sens lorsque l'on considère par exemple les conséquences néfastes des troubles de l'humeur sur le risque de mortalité ultérieure.

La collaboration de l'équipe médicale avec une équipe de santé mentale est donc à prioriser et cette importance est notamment soulignée par une méta-analyse regroupant la revue de 37 études randomisées menées auprès d'un total de 12 355 patients (Gilbody, Bower, Fletcher, Richards, & Sutton, 2006). Dans cet article, les auteurs rapportent le fait que la collaboration entre les médecins et les professionnels en santé mentale, dans le cadre du traitement de la dépression, était significativement associée à un meilleur pronostic médical pour les patients et ce, pendant plus de cinq ans. Ces résultats sont expliqués par les chercheurs par le fait que les patients démontreraient, dans ces cas d'inter-collaboration, une meilleure observance aux traitements prescrits et aux recommandations effectuées.

De façon générale, lorsque les précautions de base sont prises, le traitement de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints ou à risques de MCV peut s'effectuer d'une manière relativement simple, en utilisant à la base les mêmes moyens que ce qui serait utilisé chez des patients non cardiaques. Par exemple, les antidépresseurs peuvent s'avérer un traitement de choix dans le cas des dépressions majeures ou encore d'un trouble d'anxiété sévère (Glassman, O'Connor, & Califf, 2002) et pourraient dans ces cas être prescrits de façon conjointe avec une thérapie cognitive-comportementale. Il importe tout de même de considérer que l'utilisation de certains antidépresseurs peut s'avérer non sécuritaire pour les patients atteints notamment d'angine instable, d'arythmie ventriculaire ou encore d'insuffisance cardiaque (Carney & Freedland, 2008). Plus spécifiquement, les antidépresseurs d'anciennes générations tels que les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase en particulier, peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé cardiovasculaire (p.ex. réduit la variabilité de la fréquence cardiaque (Kemp, Quintana, Gray, Felmingham, Brown, & Gatt, 2010), augmente la tension artérielle (Licht et al., 2009)) et ne seraient donc pas conseillés en

tant que traitement primaire chez les patients cardiaques souffrant de dépression (Davidson et al., 2006). Toutefois, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine semblent être généralement considérés comme sécuritaires chez les patients atteints de MCV, bien que les effets d'interaction avec certains médicaments communément prescrits aux patients cardiaques soient tout de même toujours à considérer (Glassman, O'Connor, & Califf, 2002; Sheline, Freedland, & Carney, 1997).

D'un point de vue non pharmacologique, les programmes de réhabilitation cardiaque ont été démontrés efficaces, non seulement pour réduire les symptômes dépressifs et anxieux des patients atteints de MCV (Lavie, Milani, Cassidy, & Gilliland, 1999; Milani, Lavie, & Cassidy, 1996), mais également pour réduire le risque ultérieur de mortalité cardiaque et générale (Taylor et al., 2004). Ceci suggère donc que la réhabilitation cardiaque puisse s'avérer une excellente option pour les patients dépressifs et/ou anxieux ayant déjà reçu un diagnostic de MCV.

Une autre étude a également permis de démontrer qu'en dehors de la réhabilitation cardiaque à proprement parler, les interventions comportementales pourrait également s'avérer une option intéressante pour les patients dépressifs et/ou anxieux atteints de MCV (Milani & Lavie, 2009). Tel que mentionné précédemment, bien que certaines précautions doivent être prises en regard à l'activation physiologique, l'exercice physique de moindre intensité peut par exemple réduire considérablement les symptômes dépressifs chez les patients. Par exemple, une étude a récemment permis de démontrer que, chez les patients atteints de MCV et souffrant de symptômes dépressifs et/ou anxieux spécifiquement, un traitement comportemental visant la réduction du stress psychologique par l'exercice physique permettait d'en réduire la prévalence au sein de l'échantillon de 10% à 4% et permettait également de diminuer les risques de mortalité cardiaque ultérieure de 60%, chez les patients ayant complété le programme thérapeutique en présentant une amélioration d'au moins 10% de leurs capacités à l'effort (Milani & Lavie, 2009). La diminution du risque de mortalité en fonction de l'amélioration de la capacité à l'effort était observée chez les patients présentant un haut niveau de symptômes de stress psychologique au niveau de base uniquement ($p =$

0.009). En effet, aucune différence significative n'a été observée quant au risque de mortalité chez les patients présentant peu ou pas de stress psychologique, peu importe l'amélioration de leurs capacités à l'effort ($p = 0.14$). Ces résultats appuient ainsi les données suggérant l'efficacité des traitements axés sur l'exercice physique à améliorer le pronostic cardiaque des patients dépressifs.

En ce qui concerne la psychothérapie, l'efficacité des interventions cognitives-comportementales s'avère empiriquement validée en ce qui a trait au traitement des troubles de l'humeur et des troubles d'anxiété chez les populations générales (i.e. sans MCV spécifiquement ou à risques de MCV) (Allen, White, Barlow, Shear, Gorman, & Woods, 2010; Hollon & Ponniah, 2010; Pachana, Woodward, & Byrne, 2007; Pelland et al., 2010 [Epub ahead of print]; Ponniah & Hollon, 2009). L'efficacité de la thérapie cognitive-comportementale à traiter la dépression et l'anxiété dans la population générale laisse présager le fait que ce type d'intervention puisse également être efficace afin de diminuer la symptomatologie dépressive et anxieuse chez les patients atteints de MCV et conséquemment, afin de diminuer le risque de morbidité et de mortalité cardiaque chez ces patients. Toutefois, à ce jour, la plus importante étude menée concernant les effets du traitement de la dépression sur la morbidité et la mortalité cardiaque suggère des résultats négatifs (ENRICHD, 2003). Plus spécifiquement, les chercheurs impliqués dans le projet ENRICHD ont rapporté que les patients cardiaques post-infarctus ayant reçu l'intervention cognitive-comportementale utilisée dans le cadre de l'étude avaient vu le nombre et l'intensité de leurs symptômes dépressifs diminuer (quoi que de façon non-significative), alors que leur risque d'événements et de mortalité cardiaque était tout de même demeuré équivalent à celui observé chez les patients du groupe contrôle. Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les résultats négatifs observés seraient en partie explicable par le fait qu'un nombre trop élevé de patients n'ayant présenté que de légers symptômes dépressifs avait été inclus dans l'étude et par le fait que plusieurs patients étaient décédés trop rapidement pour avoir l'opportunité de compléter le traitement. Afin d'éclaircir leur compréhension des résultats précédemment obtenus, les chercheurs ont par la suite examiné l'effet de leur intervention cognitive-

comportementale sur le risque de mortalité à long terme des patients présentant un score d'au moins 10 au BDI (ENRICHHD, 2004). L'intervention ne parvenait toujours pas à diminuer significativement le risque de mortalité à long terme. Toutefois, les auteurs ont tout de même observé que les patients présentant des symptômes dépressifs réfractaires à l'intervention présentaient un risque de mortalité plus élevé que les patients ayant répondu au traitement par une diminution des symptômes de dépression, ce qui suggère qu'une diminution au niveau des symptômes dépressifs pourrait améliorer le pronostic des patients. Il paraît ainsi important de relativiser les résultats obtenus dans le cadre de l'étude ENRICHHD, d'autant plus que le protocole de cette étude prévoyait la combinaison de la dépression et du support social dans la définition d'une seule et même variable, alors qu'il n'existe actuellement aucune évidence selon laquelle la thérapie cognitive-comportementale soit efficace pour améliorer le soutien social. Il est finalement important de considérer le fait que les études sur lesquelles ENRICHHD est basé et qui ont démontré un effet néfaste de la dépression post-IM dataient d'environ dix ans avant le début du projet ENRICHHD. Ceci permet de penser que les traitements recommandés à la suite d'un IM et possiblement la reconnaissance de la dépression post-IM en tant que facteur de risque puisse, au cours des années, avoir évolué au point que les patients du projet ENRICHHD ayant reçu les soins usuels, et non l'intervention cognitive-comportementale, aient présenté un aussi bon pronostic que les patients ayant reçu la dite intervention. À la lumière des éléments précédents, il semble prématuré de conclure en l'inefficacité des interventions cognitives-comportementales à améliorer le pronostic des patients cardiaques et des études supplémentaires évaluant des interventions mieux conçues sont donc nécessaires. À ce sujet, quelques études ultérieures au projet ENRICHHD ont permis de démontrer l'efficacité de thérapies cognitives-comportementales à diminuer de façon significative les risques de récurrence d'événements cardiovasculaires (Gulliksson, Burell, Vessby, Lundin, Toss, & Svärdsudd, 2011) et de mortalité chez les patients cardiaques et ce, pour une période d'au moins deux ans suivant un événement cardiovasculaire (Linden, Phillips, & Leclerc, 2007). Les résultats de la dernière étude étaient toutefois positifs chez les

hommes uniquement, et lorsque le traitement était initié au moins deux mois après l'événement cardiaque. Ces précisions soulignent une fois de plus l'importance de prendre en considération les facteurs interindividuels lors de l'élaboration de ce type d'interventions et donc, le fait qu'une modalité unique ne s'applique pas à tous.

5.4.3 Pistes de recherches

Dans le cadre du présent projet de recherche, en plus des données recueillies auprès des institutions gouvernementales, une importante collecte de données a été effectuée en 2008-2009 auprès de 578 patients faisant partie de l'échantillon initialement recruté entre 1998 et 2002. Tel que discuté au chapitre deux, bien que les données recueillies ne soient actuellement pas présentées dans le cadre des chapitres trois et quatre, elles constituent une riche banque de données à partir de laquelle des études supplémentaires pourront ultérieurement être menées. Ainsi, les effets de la stabilité temporelle des troubles psychiatriques sur le pronostic cardiovasculaire pourront par exemple être évalués, puisqu'une seconde entrevue psychiatrique a été effectuée entre 2008 et 2009, auprès de ces quelques 578 patients.

Il sera également possible d'évaluer l'impact de la motivation face à l'observance et du sentiment d'auto-efficacité sur le taux d'observance des patients aux traitements prescrits. En effet, certaines données semblent indiquer que ces variables puissent avoir un impact significatif sur la façon dont les patients gèrent les traitements et recommandations prescrits par leur médecin (Sarkar, Ali, & Whooley, 2007; Walcott-McQuigg, 2000; Wallston, 1992). De plus, il serait aussi pertinent de vérifier le potentiel effet d'interaction entre ces variables d'auto-efficacité et de motivation, et l'état psychologique des patients, sur le taux d'observance. Ceci nous permettrait par exemple de vérifier si les patients anxieux démontrant un fort sentiment d'auto-efficacité sont plus enclins à adhérer aux traitements, ou encore si l'anxiété jumelée à un faible sentiment d'auto-efficacité est associée à des niveaux d'observance significativement plus faible ou encore plus élevé, etc. Ce type d'études permettrait donc de préciser les

hypothèses quant aux différents mécanismes sous-jacents à la relation entre les troubles psychiatriques et les MCV.

Finalement, toujours en se servant des données recueillies dans le cadre de la présente thèse, des analyses supplémentaires pourraient être effectuées afin de vérifier l'impact des troubles anxieux et de l'humeur sur les mêmes variables dépendantes incluses dans les deux études (p.ex. la sensibilité de l'ECG versus le SPECT à détecter l'ischémie myocardique, la performance au test à l'effort, incidence des événements cardiovasculaire, mortalité, etc.) mais en fonction du sexe des patients, puisque certaines études tendent à démontrer que cette variable constitue un facteur clé en ce qui a trait au pronostic cardiovasculaire (Hachamovitch et al., 1996; Heart and Stroke Foundation of Canada, 2003; Mieres, Rosman, & Shaw, 2004; Pepine, 2004).

Puisque les études constituant la présente thèse sont, à notre connaissance, les premières à avoir évalué l'impact des troubles psychiatriques sur la sensibilité de l'ECG à détecter l'ischémie myocardique, ainsi que sur la morbidité cardiaque et la mortalité chez des patients référés pour un test de perfusion myocardique, des recherches additionnelles comparables sont requises afin de corroborer les résultats présentés au sein des troisième et quatrième chapitres. Aussi, puisque les études composant les écrits actuels font généralement état des effets, ou bien des symptômes auto-rapportés de dépression et/ou d'anxiété, ou bien des troubles cliniques de l'humeur et d'anxiété, il serait pertinent de comparer l'impact des deux niveaux de désordres psychologiques (p.ex. symptômes dépressifs versus trouble de dépression majeure) au sein de la même population de patients. Il pourrait donc être possible d'évaluer quels sont les patients pour qui le pronostic cardiaque est davantage assombri et ainsi, avoir une meilleure idée du profil des patients qui doivent être suivis de plus près.

En terminant, il est important de mentionner que des études supplémentaires sont également requises afin de mieux comprendre par quels mécanismes comportementaux (p.ex. sédentarité, observance aux traitements) et/ou physiologiques (p.ex. fonctionnement endothélial, mécanismes inflammatoires) les troubles de l'humeur, seuls et en concomitance aux troubles anxieux, affectent le pronostic médical des patients.

Ces informations spécifiques sont indispensables à l'élaboration de protocoles d'intervention adaptés et efficaces quant à l'amélioration du pronostic des populations atteintes d'un trouble psychiatrique. À ce sujet, des études ultérieures seront aussi requises afin de préciser : quels types d'interventions peuvent réduire de façon significative la détresse psychologique des patients atteints d'une MCV ; à quel moment elles doivent être dispensées afin d'atteindre un niveau d'efficacité optimal ; auprès de quel type de patients elles sont le plus efficaces et quels sont les effets de ces interventions sur le pronostic médical des patients. Dans cette optique, le National Institute of Health (NIH) a récemment publié une nouvelle structure de développement et d'évaluation des interventions dans le domaine de la médecine comportementale (Spring, 2011). Brièvement, ce modèle prévoit trois phases distinctes : 1. *Discovery and definition* ; 2. a) *Proof of concept*, b) *Feasibility-Pilot* ; 3. *Efficacy and effectiveness*. Cette structure permet notamment d'évaluer les ingrédients spécifiques conférant l'efficacité à l'intervention, les effets différentiels attendus chez différents groupes de participants, l'optimisation de la formule à utiliser, etc. L'application de cette structure dans le cadre de la recherche sur les mécanismes d'action des troubles de l'humeur sur les MCV, ainsi que sur les interventions nécessaires permettrait donc possiblement de combler certaines lacunes (p.ex. données manquantes quant au moment optimal de dispenser un traitement cognitif-comportemental à la suite d'un IM) dans les écrits scientifiques actuels.

CONCLUSION

Les études ayant été effectuées dans le cadre de la présente thèse permettent essentiellement de dresser un portrait quant aux différents effets des troubles de l'humeur et des troubles anxieux chez les patients atteints ou à risques de MCV. L'impact des troubles anxieux sur la sensibilité de certaines méthodes d'investigation

cardiovasculaire, ainsi que sur la performance démontrée par les patients lors de leur test à l'effort a notamment pu être évalué. Plus précisément, le rapport des ces résultats illustre le fait que l'ECG pourrait s'avérer une méthode de détection de l'ischémie myocardique aussi sensible que le SPECT chez les patients souffrant d'anxiété. Il suggère également que, contrairement à ce qui a pu être observé antérieurement concernant le trouble de dépression majeure, l'anxiété ne serait pas associée à des performances amoindries de la part des patients lors de leur test à l'effort, mais serait toutefois associée à une moins bonne réactivité cardiovasculaire à l'effort physique. Les écrits du troisième chapitre font aussi état du fait que la dépression majeure comorbide semble constituer un facteur potentiellement modérateur des relations précédentes. Le contenu de cette thèse permet finalement de présumer que les troubles de l'humeur constitueraient un facteur de risque indépendant de la mortalité générale.

Finalement, quoi que les observations effectuées soient principalement non significatives en ce qui a trait aux troubles anxieux, l'ensemble des résultats rapportés souligne l'importance de considérer de façon systématique les troubles de l'humeur chez les patients avec et sans MCV. Ceci de façon à soulager la souffrance psychologique dont sont affligés ces patients, mais également de façon à améliorer leur pronostic médical, par exemple en prenant soin d'utiliser des méthodes d'investigation médicale qui leurs sont adaptées ou en intervenant directement sur les mécanismes d'action associés aux troubles de l'humeur. Dans cette optique, des actions concertées devront être prises afin d'intégrer avec une plus grande efficacité la santé mentale en contexte de soins primaires et tertiaires.

ANNEXE A: FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DU PROJET DECADE



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

APPROUVÉ / APPROVED
Comité d'éthique ICM
MHI – Research Ethics Board
Date: 11 JUIN 2008

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

PROJET DE RECHERCHE : ICM #07-965

Effets de la dépression sur les événements cardiaques

DECADE (Depression Effects on Coronary Artery Disease Events)

Investigateur principal et collaborateurs

Kim L. Lavoie, PhD, André Arsenault, MD., Simon L. Bacon, PhD,
Jocelyn Dupuis, MD.

Financement: Fondation des Maladies du cœur du Québec

INFORMATION

DESCRIPTION GÉNÉRALE

Nous vous invitons à participer au suivi d'un projet de recherche auquel vous avez pris part lors d'une épreuve d'effort, entre les années 1998 et 2002, à l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM). Ce projet est commandité par la Fondation des Maladies du Cœur du Québec, grâce aux dons des québécois.

Ce formulaire de consentement décrit les procédures que vous devrez suivre si vous acceptez de participer à cette étude.

Avant de signer ce formulaire de consentement, veuillez prendre tout le temps nécessaire pour lire (ou vous faire lire) et comprendre l'information présentée ci-dessous. Vous pouvez consulter vos proches avant de prendre votre décision. Veuillez poser à votre médecin ou à l'équipe de recherche toutes les questions que vous avez sur la présente étude et sur vos droits. Ils devraient être en mesure de répondre à toutes vos questions.

La participation simultanée à plusieurs études peut être dangereuse pour vous. Si vous participez déjà à une étude clinique, veuillez en aviser votre médecin.

But de l'étude

Grâce à votre contribution au projet antérieur, un lien entre le stress psychologique et les maladies cardiovasculaires (MCV) a pu être démontré. Le but de cette étude est de vérifier le lien entre le stress psychologique (e.x., la dépression, l'anxiété et la colère) et la progression de la maladie cardiovasculaire (MCV) chez les 2273 participants, tel que vous, qui ont participé à l'étude Perfusion Per Panique (PPP) lors d'un test à l'effort entre 1998-2002.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Si vous acceptez de participer à cette étude, l'étude se déroulera comme suit :

1. Nous vous demanderons de passer une brève entrevue téléphonique. Lors de cette entrevue, nous vous questionnerons à propos de votre santé cardiaque, vos émotions, ainsi que vos activités quotidiennes. Il est important de vous rappeler que ces informations seront conservées en toute confidentialité et seront protégées par un code. L'entrevue durera environ 15 minutes.

2. Nous vous demanderons également de remplir et nous retourner un ensemble de questionnaires (qui prendront environ 45 minutes à compléter) qui vous seront acheminés par la poste, accompagnés d'une enveloppe préaffranchie. À travers les questionnaires, nous recueillerons des informations à votre sujet, ce que nous appelons des données sociodémographiques, et sur votre histoire médicale (incluant les médicaments que vous prenez actuellement). Il y aura aussi des questions au sujet de vos sentiments et ce que vous pensez. Nous évaluerons également votre niveau d'anxiété et de dépression. Il est important de vous rappeler que ces informations seront conservées en toute confidentialité et seront protégées par un code. Plus spécifiquement, les informations recueillies seront conservées sous clé dans les classeurs accessibles uniquement par l'équipe de recherche (assistants de recherche et investigateurs).
3. Certaines informations provenant de votre dossier médical seront transcrites et conservées dans votre dossier de recherche. Les informations concernant votre dernière épreuve d'effort, vos derniers résultats de laboratoire (échantillons sanguins, analyses d'urine et électrocardiogramme), les dates et les détails des procédures médicales précédentes et la liste des médicaments courants seront conservés dans votre dossier de recherche. Ces informations seront conservées sous clé dans les classeurs accessibles uniquement par l'équipe de recherche (assistants de recherche et investigateurs).
4. Afin d'être en mesure de bien évaluer ce qui vous est arrivé au sujet de votre santé depuis que vous êtes venu passer votre épreuve d'effort, nous aimerions obtenir votre permission afin d'accéder à votre dossier de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), de MedEcho, ainsi que de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Ceci nous permettra de recueillir les informations pertinentes concernant votre santé cardiaque. Votre dossier de la RAMQ contient notamment des informations concernant les médicaments que vous prenez, celui de MedEcho contient des informations à l'égard de vos séjours à l'hôpital ainsi que des procédures médicales que vous avez subies et celui de l'ISQ contient des informations démographiques et diagnostiques. L'information recueillie par la consultation des dossiers médicaux électroniques se limitera à celle qui est reliée à votre santé cardiovasculaire depuis le moment où vous vous êtes joint à l'étude de base (entre 1998 et 2002), jusqu'à la fin de la présente étude (à 8 et 11 ans après votre test à l'effort). Nous n'allons accéder à vos dossiers à 2 reprises, soit maintenant et dans environ 3 ans (lors de la fin de l'étude). Nous allons recueillir de l'information sur le nombre et la nature des hospitalisations dues à des problèmes cardiaques (e.g., infarctus, chirurgie cardiovasculaire), ainsi que sur le type de médicaments qui vous ont été prescrits en raison de vos problèmes cardiovasculaires (e.g., médicaments pour la tension artérielle, médicaments pour les lipides). Les détails de votre dossier médical ne seront accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche (assistants de recherche et investigateurs).
5. S'il apparaît, suite à ces brèves évaluations, que vous présentiez des symptômes de détresse émotionnelle importants (ex : symptômes de dépression ou attaque de panique), la personne qui fait l'entrevue vous en informera et nous pourrions alors, si vous le désirez, discuter avec votre médecin traitant ou vous référer au département de médecine psychosomatique de l'Institut de Cardiologie pour un traitement approprié à vos besoins.
6. Il est à noter qu'aucun autre examen ou procédure n'est prévu dans le cadre de cette étude.

Second Suivi

Nous prévoyons effectuer un deuxième suivi des participants de cette étude dans environ 3 ans (entre 2009 et 2013). Nous aimerions avoir votre consentement afin de vous recontacter à ce moment pour ce second suivi qui impliquera de compléter à nouveaux le même type de questionnaires et entrevue téléphonique que ceux que vous complétez pour la présente

étude (décrits plus haut). Ceux-ci serviront donc à recueillir vos données sociodémographiques, votre histoire médicale, ainsi que des informations concernant vos sentiments et vos pensées. Les détails de votre dossier médical ne seront accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche. Aucun autre examen ou procédure n'est prévu dans le cadre de cette seconde étude de suivi.

Il est à noter que si vous donnez votre consentement au fait d'être contacté pour le suivi à ce moment, vous demeurez libre de vous retirer en tout temps sur simple avis verbal sans avoir à préciser les motifs de votre décision.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Il n'y a pas de risques connus associés à la participation à cette étude.

Une durée d'environ 15 minutes devra être allouée à l'entrevue téléphonique et environ 45 minutes devront également être accordées à la complétion des questionnaires. Ces 2 évaluations seront effectuées maintenant et répétées dans environ 3 ans. Afin de minimiser les inconvénients reliés aux contraintes de temps que vous pourriez rencontrer, nous essaierons de trouver un moment qui vous conviendra pour effectuer l'entrevue téléphonique et nous vous ferons parvenir les questionnaires par la poste pour que vous puissiez les remplir à la maison.

S'il apparaît, suite à cette évaluation, que vous présentiez des symptômes émotionnels requérant une évaluation plus approfondie, la personne qui fait l'entrevue vous en informera et nous pourrions alors, si vous le désirez, discuter avec votre médecin traitant d'un traitement ou vous référer au département de médecine psychosomatique de l'Institut de Cardiologie.

AVANTAGES

Aucun bénéfice direct ne vous est garanti suite à votre participation à cette étude. Toutefois votre participation à ce projet de recherche contribuera à l'avancement des connaissances en nous aidant à comprendre comment le stress (dépression) peut avoir une influence sur le devenir de la santé cardiaque des patients. De plus, nous espérons que nos résultats vont nous aider à mieux traiter les patients souffrant de dépression et/ou de MCV.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Vous êtes libre de participer à cette étude ou de vous en retirer en tout temps sur simple avis verbal sans avoir à préciser les motifs de votre décision. Si vous décidez de ne pas y participer ou de vous en retirer, vous recevrez les soins médicaux usuels pour le traitement de votre condition. Quelle que soit votre décision, celle-ci n'influencera en rien la qualité des soins que vous êtes en droit de recevoir.

Vous serez informé de toute nouvelle découverte importante faite au cours de l'étude et susceptible d'influencer votre décision de maintenir ou non votre participation à l'étude.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à cette étude, l'équipe de recherche consultera votre dossier médical et recueillera des données personnelles et de santé (histoire médicale, examen physique, résultats de laboratoire) afin de réaliser ce projet de recherche.

Tous les renseignements obtenus seront strictement confidentiels. Pour protéger votre identité, votre nom n'apparaîtra pas sur aucune feuille ou fichiers informatiques utilisés pour l'analyse des résultats. Vos données personnelles ne seront identifiées que par un code qui vous sera assigné en remplacement de votre nom et seules les personnes autorisées y auront accès.

Les représentants de la Fondation des Maladies du Cœur n'auront pas accès à votre dossier.

Toutes les données recueillies seront conservées de façon strictement confidentielle, à moins d'une autorisation de votre part à les communiquer à d'autres personnes ou d'une exception de la loi nous autorisant à les communiquer.

L'équipe de recherche utilisera vos données et les analysera avec les données des autres participants pour réaliser ce projet de recherche.

Les données de recherche vous concernant seront conservées sous clé et/ou au moyen de fichiers électroniques sécurisés, sous la responsabilité de Dre. Kim Lavoie au Centre de Recherche de L'institut de Cardiologie de Montréal. Les données permettant de vous identifier seront conservées séparément de vos données de recherche, mais seront sécurisée de la même façon et seront détruites dans 25 ans. Les données concernant votre identité ne seront conservées qu'à L'Institut de Cardiologie de Montréal.

Aux fins de s'assurer du bon déroulement du projet, il est possible qu'un délégué du comité d'éthique de la recherche consulte les données de recherche et votre dossier médical.

Les résultats de cette étude seront publiés et diffusés mais aucune information permettant de vous identifier ne sera alors dévoilée.

COMPENSATION

Dans l'éventualité où vous seriez victime d'un préjudice causé par toute procédure ou technologie requises par le protocole de recherche, le Dr Kim Lavoie veillera à ce que vous receviez tous les soins que nécessite votre état de santé.

Si votre participation engendrait d'autres coûts qui ne sont pas présentement assurés par les régimes d'assurance-hospitalisation et d'assurance-maladie du Québec, ceux-ci ne sont pas couverts. Vous devrez donc en déboursier les frais. De plus, aucune compensation pour perte de revenus, invalidité ou inconfort n'est prévue.

Toutefois, en signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits. Notamment, vous ne libérez pas l'investigateur de ses responsabilités légales et professionnelles advenant une situation qui vous causerait préjudice.

PERSONNES À CONTACTER

Vous pouvez contacter en tout temps:

Institut de Cardiologie de Montréal

Dr André Arsenault, MD, Chercheur et directeur médical: Tél.: (514) 376-3330, poste 3655
Équipe de recherche Tél.: (514) 376-3330, poste 2113

- Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude,
- S'il survient un incident quelconque,
- Si vous désirez vous retirer de l'étude.

Pour tout renseignement concernant vos droits à titre de participant à une recherche, vous pouvez contacter la Commissaire aux plaintes de l'Institut de Cardiologie de Montréal au numéro (514) 376-3330 poste 3398.



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL

APPROUVÉ / APPROVED
Comité d'éthique ICM
MHI - Research Ethics Board
Date: 11 JUIN 2008

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

PROJET DE RECHERCHE : ICM #07-965

DECADE :

Effets de la dépression sur les événements cardiaques
(Depression Effects on Coronary Artery Disease Events)

Investigateur principal et collaborateurs

Kim L. Lavoie, PhD, André Arsenault, MD., Simon L. Bacon, PhD,
Jocelyn Dupuis, MD.

Financement : Fondation des Maladies du cœur du Québec

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions voulues au sujet de cette étude et on y a répondu à ma satisfaction.

Je comprends que je demeure libre de me retirer de cette étude en tout temps sans que cela n'affecte en aucune façon les soins dont je pourrais bénéficier à l'avenir.

J'ai lu ou l'on m'a lu ce formulaire de consentement et j'en comprends le contenu.

Je, soussigné(e), accepte de participer au présent projet de recherche.

J'accepte que mon médecin de famille soit informé de ma participation à ce projet : ☐ oui ☐ non

Signature du patient	Nom du patient en caractères d'imprimerie	Date	Heure
----------------------	---	------	-------

Signature de l'un des chercheurs	Nom du chercheur en caractères d'imprimerie	Date	Heure
----------------------------------	---	------	-------

Signature du chercheur ou de son délégué	Nom du chercheur ou de son délégué en caractères d'imprimerie	Date	Heure
--	---	------	-------

J'autorise le chercheur de cette étude à consulter mes dossiers RAMQ, MedEcho et ISQ, maintenant et dans environ 3 ans. ☐ oui ☐ non

J'autorise le chercheur de cette étude à me recontacter pour la seconde étude de suivi (impliquant entrevue et questionnaires), dans environ 3 ans. ☐ oui ☐ non

Le Comité d'éthique de la recherche et du développement des nouvelles technologies de l'Institut de Cardiologie de Montréal autorise le début du recrutement en date du 11 juin 2008. La version courante no. 1 du consentement en français datée du 11 juin 2008 est approuvée.

N.B. : L'original de ce formulaire doit être inséré au dossier du patient, une copie gardée par l'investigateur et une copie remise au patient.

ANNEXE B: ARTICLE PUBLIÉ DANS *PSYCHOSOMATIC MEDICINE*:
ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL DEPRESSION AND ENDOTHELIAL
FUNCTION MEASURED BY FOREARM HYPEREMIC REACTIVITY

Association Between Clinical Depression and Endothelial Function Measured by Forearm Hyperemic Reactivity

KIM L. LAVOIE, PhD, ROXANNE PELLETIER, PhD(C), ANDRÉ ARSENAULT, MD, JOCELYN DUPUIS, MD,
AND SIMON L. BACON, PhD

Objective: To assess associations between clinically significant depression (major depressive disorder [MDD] and minor depressive disorder [MiDD]) and endothelial function (EF), via forearm hyperemic reactivity (FHR), in patients referred for myocardial perfusion imaging. Studies have linked MDD to impaired EF, an early marker of coronary heart disease (CHD) and risk factor for cardiac events, in healthy, noncardiac patients, although no studies have assessed the MDD-EF association in patients with or at risk for CHD. **Methods:** Depression was assessed, using the Primary Care Evaluation of Mental Disorders structured interview in 323 patients ($n = 242$ men; mean age = 59 years) with or at risk for CHD. FHR was assessed, using a dynamic nuclear imaging technique that measures the dilatory capability of the brachial artery during hyperemic challenge. The relative uptake ratio (RUR) of blood flow between hyperemic and nonhyperemic arms was used to measure FHR. **Results:** Patients with MDD and MiDD had lower RURs (mean values = 3.31 and 3.34, respectively), indicating poorer EF than patients without depression (mean = 4.27) ($F = 5.19, p < .01$), irrespective of CHD status. All results were adjusted for covariates including sociodemographic, medical, biochemical, and physiological variables. **Conclusions:** Patients with clinical levels of depression had worse FHR than patients without depression, irrespective of CHD status and after adjusting for covariates. Data extend previous findings, suggesting that the link between clinical depression and worse CHD outcomes may be mediated by EF. **Key words:** depression, forearm hyperemic reactivity, endothelial function, coronary heart disease.

BDI = Beck Depression Inventory; **CHD** = coronary heart disease; **CRP** = C-reactive protein; **DSM** = Diagnostic and Statistical Manual; **EF** = endothelial function; **FHR** = forearm hyperemic reactivity; **FMD** = flow-mediated dilatation; **HPA** = hypothalamic-pituitary-adrenal; **MDD** = major depressive disorder; **MiDD** = minor depressive disorder; **MI** = myocardial infarction; **NO** = nitric oxide; **PRIME-MD** = Primary Care Evaluation of Mental Disorders; **RUR** = relative uptake ratio; **SCID** = Structured Clinical Interview for DSM; **SPECT** = single photon emission computed tomography.

INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) and high levels of depressive symptomatology have been identified as risk factors for coronary heart disease (CHD) and worse CHD outcomes (1,2). Although other psychological factors (e.g., anger, anxiety) have been linked to CHD (3,4), the evidence seems strongest for depression (5), which is associated with an increased risk of developing CHD in disease-free patients and an increased risk of future cardiovascular events in patients with established CHD (6). The fact that these risks have been shown to be independent of cardiac severity and/or known

CHD risk factors further strengthens the notion of depression as an independent risk factor for CHD (1,2,5–9).

Despite the robustness of this association, the mechanisms linking depression to increased CHD risk remain poorly understood. To date, several mechanisms have been proposed including those that are more behaviorally based (e.g., depression's link to poor health behaviors, such as smoking and poor treatment adherence) and those that are more physiologically based (e.g., depression's association with dysregulation of autonomic nervous system activity, impaired hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis function, and increased platelet aggregability and coagulation) (10,11). Recently, impaired endothelial function (EF) has been proposed as a potential mechanism by which depression may be associated with increased cardiovascular risk. Endothelial dysfunction is characterized by impaired vasodilatory, anticoagulant, and anti-inflammatory responses of the endothelium due to reduced bioavailability of nitric oxide (NO) (12). Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis (12) and has been shown in a multivariate analysis of ten studies with nearly 2500 patients to be associated with a three- to four-fold increased risk of future cardiac events (13).

In the last decade, several studies have found evidence of impaired EF, measured according to flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery (14–16) or pulse-wave velocity (17), in healthy (noncardiac) patients with MDD relative to healthy, nondepressive controls. Only one study, to date, has assessed the depression-EF relationship in a cardiac sample (i.e., patients with confirmed CHD), and reported significantly reduced FMD in CHD patients with versus those without “significant” (Beck Depression Inventory-I [BDI-I] scores of ≥ 10) depression (18). However, this study failed to assess clinical diagnoses of depression (i.e., MDD or minor depressive disorder [MiDD]), and because their primary measure of depression was based on a dichotomous split of BDI-I scores (< 10 and ≥ 10), they did not assess the extent to which the depression-EF link was linear or occurred in a dose-response fashion. Finally, they were not able to determine the extent to

From the Department of Psychology (K.L.L., R.P.), University of Québec at Montréal (UQAM), Montréal, Québec, Canada; Research Centre (K.L.L., R.P., A.A., J.D., S.L.B.), Montreal Heart Institute, Montréal, Québec, Canada; Research Center (K.L.L., S.L.B.), Division of Chest Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal, Québec, Canada; Department of Exercise Science (S.L.B.), Concordia University, Montréal, Québec, Canada.

Address correspondence and reprint requests to Kim L. Lavoie, Montreal Behavioral Medicine Center, Research Centre, Montreal Heart Institute, 5000 Bélanger East, Montréal, Québec, H1T 1C8 Canada. E-mail: k-lavoie@crhsc.riess.qc.ca

Received for publication January 18, 2009; revision received August 31, 2009.

Funding for the collection of data was provided, in part, by operating grant MOP 79445 from the Heart and Stroke Foundation of Quebec and the Canadian Institutes of Health Research. Salary support was provided, in part, by the Fonds de la recherche en santé du Québec (K.L.L. and S.L.B.).

Disclosures: André Arsenault owns the patent rights for the FHR procedure (US 64,449,945 B1) and also owns 100% of SyGeSa, which owns the rights for the proprietary software used in the calculation of RUR.

DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181c2d6b8

DEPRESSION AND ENDOTHELIAL FUNCTION

which depression effects were independent of CHD status, given the fact the entire sample was comprised of patients with confirmed CHD.

The primary objective of this study was to assess associations between clinically significant depression (i.e., MDD and MiDD) and EF assessed via forearm hyperemic reactivity (FHR) in a sample of patients (both with and without documented CHD) referred for myocardial perfusion imaging. We expected to observe impaired FHR in patients with versus those without clinical levels of depression (MDD and/or MiDD), independent of covariates including CHD. We also expected to observe a dose-response association between depression severity and FHR, with patients exhibiting more severe depression (i.e., MDD) having worse FHR relative to patients with MiDD and no depression.

METHODS

Patients

A total of 907 patients referred for exercise stress tests, using single photon emission CT (SPECT) imaging, between May 2005 and December 2006 in the Nuclear Medicine Service of the Montreal Heart Institute were recruited. From these patients, approximately one third ($n = 323$) were invited to undergo an FHR test to measure brachial artery reactivity in response to hyperemic challenge. Only one third of patients (recruited consecutively until the three available testing slots were filled per day) could be invited to undergo the FHR test due to limited camera and personnel availability. Eligible patients had to be at least 18 years of age and English or French speaking. Patients were excluded if they had unstable CHD (experienced a cardiac event, such as myocardial infarction [MI] in the last 4 weeks), if they had a more prominent medical condition than CHD (e.g., cancer), or were pregnant or nursing. Patients were also excluded if they suffered from severe psychopathology (e.g., schizophrenia, bipolar mood disorder), current substance abuse, or had an apparent cognitive deficit, determined via self-report (medical history interview) and chart review of prescribed medications. Patients who reported having smoked within 6 hours or eaten within 4 hours before the FHR test were also excluded, although it should be noted that no patient reported having smoked or eaten. As it is possible that some patients may have not fully disclosed tobacco use before the test (which is known to influence EF even in small doses) (19), smoking status was controlled for in all analyses.

This study was approved by the Human Ethics Committee of the MHI and written informed consent was obtained from all participants.

Procedure

Patients presenting to the Nuclear Medicine Service of the Montreal Heart Institute on the day of their exercise stress test were approached to participate. Once consent was obtained, patients underwent a brief, structured psychiatric interview (Primary Care Evaluation of Mental Disorders [PRIME-MD]) followed by a battery of self-report questionnaires assessing sociodemographic and medical history information (including risk factor status). Patients then underwent standard treadmill exercise stress testing (modified Bruce protocol) followed by SPECT imaging according to standard procedure (20–22). All patients returned the next day to complete their rest scan according to the SPECT protocol. Before the rest scan, those who accepted to undergo FHR testing ($n = 323$) had their fasting blood drawn (to measure biochemical parameters) and their resting blood pressure taken (using a manual sphygmomanometer) (Tyco-767 series, Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY) by an experienced nuclear medicine technician, and underwent the FHR test. Patients were maintained on their usual medication including antidepressants, but they were asked to refrain from taking β blockers on the day of the exercise and rest SPECT studies. All clinical information was verified via systematic chart review.

CHD Assessment

Patients were classified as having CHD at the time they underwent the FHR test based on chart evidence of at least one or more of the following: revascularization procedure by surgery or angioplasty or history of acute coronary syndrome (MI or unstable angina). Patients not meeting any one of these criteria were classified as non-CHD.

Depression Assessment

PRIME-MD

The PRIME-MD is a brief, structured psychiatric interview that evaluates some of the most common mental disorders that present in primary care settings (e.g., mood and anxiety disorders). The mood disorders module of the original structured interview version of the PRIME-MD (23) was used to assess depressive disorders including MDD and MiDD. The module was administered by a trained, PhD-level clinical psychology student and supervised by a licensed clinical psychologist (K.L.L.). The PRIME-MD uses Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) criteria to generate diagnoses that have been shown to be of comparable reliability ($\kappa = 0.71$), sensitivity (83%), and specificity (88%) for diagnoses of depression as longer structured interviews including the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (23–25). The PRIME-MD has been used extensively in previous studies, assessing psychiatric morbidity including mood disorder diagnoses in primary and tertiary care populations (26–31).

EF Assessment: FHR Test

EF was assessed, using a nuclear medicine-based FHR technique developed in our laboratory. This technique measures the dilatory capability of the global forearm arterial endothelium post hyperemic challenge (32). It may be considered a nuclear medicine variation of the well-established FMD protocol (33,34) and is theoretically and procedurally similar to a technique used elsewhere (35). The approach is based on the intravenous injection of a tracer and the simultaneous noninvasive external detection of the tracer ingress and transit into a forearm submitted to reactive hyperemia and the control contralateral forearm. This noninvasive method allows for repeated measurements with an internal control. It minimizes human intervention and provides numerical data that can be precisely quantified.

To undergo this technique, patients were seated with both arms extended over the top of a standard large field-of-view gamma camera with a low-energy high resolution collimator (Scintatronix, London, UK) facing upward, hands prone. To induce reactive hyperemia, a blood pressure cuff (Adult First Responders, B&A Instruments, New York, NY) was placed on the right arm and inflated to 50 mm Hg above systolic blood pressure for 5 minutes and then released. Thirty seconds after cuff deflation, 0.42 mCi/kg of the radioactive tracer Tc-99m-tetrofosmin (Myoview, Amersham Health, Princeton, NJ) was injected into the patient's arm via a small catheter positioned in the bend of the left arm. Approximately 30 minutes post injection, dynamic image acquisitions were taken for 10 minutes, using 128×128 matrices at a sampling rate of one frame per second. From this, the ratio between the rate of blood flow into the right (hyperemic) and left (control) arms—the relative uptake ratio (RUR)—is derived by comparing the first-pass activity-time curves between the hyperemic and nonhyperemic arms, using custom software (SyGeSa, Montreal, Canada). Higher RURs indicate better endothelial responses to the hyperemia and, conversely, lower RURs denote worse EF. Based on previous work, this measure has shown very good predictive properties for CHD, with RURs of 3.55 accurately predicting the presence of CHD with a sensitivity of 0.70 and a specificity of 0.60 (32). This technique has also been shown to have excellent measurement properties including high interobserver reliability ($r = .98$, $p < .001$) (36) and reproducibility (intraclass correlation $\geq .89$) (32,37) (Bacon SL, Meloche B, Lavoie KL, Dupuis J, Gregoire J, Arsenault A. Test-retest differential exhaustion of hyperaemic reactivity in cardiovascular disease patients compared to normal participants. *Can J Cardiol*, in Submission).

Statistical Analysis

Participants were classified as having MDD, MiDD, and no depression according to PRIME-MD results. Sociodemographic and clinical character-

istics were compared between the three depression groups, using one-way general linear models. The association between depression status (MDD, MiDD, and no depression) and RUR was determined, using general linear model analyses controlling for CHD status (yes/no), as well as age, sex, smoking status, body mass index (BMI), hypertension (yes/no), hyperlipidemia (yes/no), triglyceride, insulin, and C-reactive protein (CRP) levels; as well as angiotensin-converting enzyme inhibitor, statin, and antidepressant use. Covariates were determined a priori based on known relationships with either depression or EF (38–43) as per the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines (44). All tests were two-tailed and significance was set at .05. Data analysis was performed, using SAS V. 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

The authors had full access to the data and take responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

RESULTS

Participants were 75% ($n = 242$) male, aged 33 to 80 years (mean age = 59 ± 9.5 years), with ($n = 132$) or at risk for ($n = 191$) CHD. Based on the results of the PRIMD-MD interviews, 7% ($n = 23$) of the sample met the DSM-IV diagnostic criteria for MDD, 7% ($n = 23$) met the diagnostic criteria for MiDD, and 86% ($n = 277$) had no depression.

Sociodemographic, Clinical, and Biochemical Characteristics

Sociodemographic, clinical, biochemical, and physiological characteristics presented as a function of depression group are shown in Tables 1 and 2. Patients with MDD were significantly younger than patients with MiDD or no depression. Patients with no depression were significantly more likely to have ≥ 12 years of education than patients with MiDD and MDD. Triglyceride and insulin levels were significantly higher in patients with MDD than in those with no depression, and insulin and CRP levels were significantly greater in patients with MiDD compared with patients with no depression. There was a nonsignificant trend for patients with MDD to have higher BMIs than patients with MiDD or no depression. There were no other statistically significant differences between depression groups on any other variables.

Associations Between Depressive Disorders, Depressive Symptoms, and RUR

Results indicated that patients with MDD (unadjusted mean = 3.13, standard deviation [SD] = 1.51; adjusted

TABLE 1. Sociodemographic and Clinical Characteristics as a Function of Depression Group

Variable	No Depression ($n = 277$)	Minor Depressive Disorder ($n = 23$)	Major Depressive Disorder ($n = 23$)	F/χ^2	p
Sociodemographics					
Age, mean (SD), years	59.9 (9.2)	58.0 (11.4)	54.7 (10.5)	3.40	.035
Sex, female	67 (25)	6 (26)	6 (27)	0.05	.95
Race, white	257 (96)	23 (100)	22 (95)	0.48	.62
Cohabiting	204 (76)	16 (72)	16 (80)	0.15	.86
Currently employed	158 (59)	16 (73)	13 (65)	0.92	.40
≥ 12 yrs education	188 (68)	11 (48)	7 (32)	6.80	.001
Medical history characteristics					
Hypertension	160 (59)	13 (57)	18 (78)	1.66	.19
Hyperlipidemia	168 (62)	14 (61)	13 (57)	0.12	.89
Diabetes	41 (15)	5 (22)	4 (17)	0.43	.65
Pack-years, mean (SD)	14.2 (19.3)	10.6 (14.2)	23.1 (19.1)	1.59	.21
Cardiac history					
Any CHD	111 (40)	9 (39)	11 (48)	0.25	.78
Previous MI	57 (25)	4 (22)	5 (26)	0.08	.92
Previous PTCA	60 (27)	3 (16)	9 (47)	2.61	.08
Previous CABG	34 (16)	5 (25)	1 (6)	1.26	.29
Previous CVA	1 (1)	2 (11)	0	5.05	.004
CHF	35 (7)	1 (1)	0	0.75	.48
Medications					
ACE inhibitors	75 (27)	3 (13)	10 (43)	2.72	.07
β blockers	78 (29)	6 (26)	6 (26)	0.08	.93
Ca-channel blockers	46 (17)	8 (35)	5 (22)	2.43	.09
Nitrates	11 (4)	0	3 (13)	2.36	.10
Diuretics	38 (14)	2 (9)	2 (9)	0.55	.58
Statins	89 (33)	8 (35)	7 (30)	0.05	.95
Glucose-lowering	43 (16)	3 (13)	2 (9)	0.47	.62
Antidepressants	22 (8)	2 (9)	5 (22)	2.71	.07

SD = standard deviation; CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CVA = cerebrovascular accident; CHF = coronary heart failure; ACE = angiotensin-converting enzyme; Ca-channel = calcium-channel.

Data are presented as n (%), unless otherwise indicated.

^a All group differences compared, using general linear models (GLMs).

DEPRESSION AND ENDOTHELIAL FUNCTION

TABLE 2. Biochemical and Physiological Characteristics as a Function of Depression Group

Variables	No Depression (<i>n</i> = 277)	Minor Depressive Disorder (<i>n</i> = 23)	Major Depressive Disorder (<i>n</i> = 23)	<i>F</i>	<i>p</i>
Biochemical markers					
Creatine (μmol/L)	82.2 (18.3)	87.6 (21.7)	84.5 (16.7)	0.99	.37
Glucose (mm/L)	6.3 (10.8)	6.1 (1.5)	6.1 (1.7)	0.01	.99
Insulin (pmol/L)	79.1 (57.7)	107.0 (101.6)	132.0 (80.2)	8.20	<.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.4 (1.5)	4.5 (1.0)	4.8 (0.9)	1.05	.35
HDL (mmol/L)	1.7 (6.6)	1.2 (0.4)	1.4 (0.3)	0.14	.87
LDL (mmol/L)	2.5 (0.9)	2.6 (0.9)	1.6 (0.6)	0.65	.52
Triglycerides (mmol/L)	1.5 (0.9)	1.6 (0.8)	2.0 (1.2)	4.68	.01
CRP (mg/dL)	2.0 (2.3)	3.6 (4.9)	2.6 (2.0)	4.41	.01
Physiological measures					
BMI (kg/m ²)	27.6 (4.5)	27.7 (3.3)	30.0 (4.2)	2.71	.07
Resting SBP (mm Hg)	128.8 (18.9)	132.3 (25.3)	121.6 (18.2)	1.96	.14
Resting DBP (mm Hg)	74.2 (9.7)	75.1 (7.2)	72.2 (8.6)	0.63	.53

Data are presented as mean (standard deviation). HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; CRP = C-reactive protein; BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

* All group differences compared, using general linear models (GLMs).

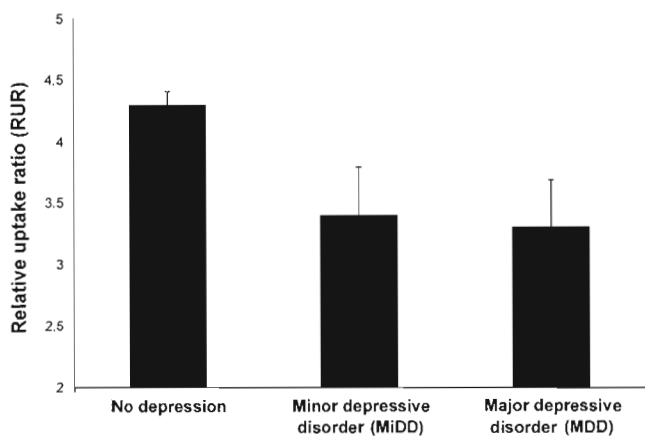


Figure 1. Relative uptake ratio (RUR) as a function of depression group.

mean = 3.31, standard error [SE] = 0.38) and MiDD (unadjusted mean = 3.38, SD = 1.00; adjusted mean = 3.34, SE = 0.38) had significantly lower RURs than patients with no depression (unadjusted mean = 4.22, SD = 1.74; adjusted mean = 4.27, SE = 0.11) (F (unadjusted) = 6.68, p = .001; F (adjusted) = 5.19, p = .006) (Fig. 1). However, patients with MDD did not exhibit lower RURs than patients with MiDD. All results were adjusted for CHD status, age, sex, smoking status, BMI, hypertension status, hyperlipidemia; triglyceride, insulin, and CRP level as well as angiotensin-converting enzyme-inhibitor, statin, and antidepressant use.

Given that patients were only classified as having CHD if they had a documented history of hard events, it is possible that patients with positive SPECT results may have been incorrectly classified as non-CHD. Thus, we repeated the above analyses defining CHD as those with a history of hard events and/or a positive SPECT result. This resulted in 153 patients classified as non-CHD and 170 patients classified as CHD. The analyses revealed no differences in the pattern of results obtained above: patients with MDD (adjusted mean = 3.33, SE = 0.38) and those with MiDD (adjusted mean =

3.34, SE = 0.38) had significantly lower RURs than patients with no depression (adjusted mean = 4.27, SE = 0.11) (F = 5.00, p = .007).

Finally, two separate analyses, using the individual uptake data for each arm, were conducted to determine if the effects of depression on RUR were being driven by differences in the control or hyperemic arm. These analyses revealed a main effect of depression on the uptake of the hyperemic arm (F = 3.49, p = .032) but not on the control arm (F = 0.70, p = .496). These results indicate that the driver for the difference in the ratios is the response in the hyperemic arm, suggesting that depression is associated with EF rather than a potential compensatory flow response to the hyperemic challenge.

DISCUSSION

This study assessed the association between both major (MDD) and minor (MiDD) depressive disorder and EF assessed via FHR in patients with or at risk for CHD. Results indicated that consistent with hypotheses, patients with MDD and MiDD had significantly lower RURs than patients with no depression, irrespective of CHD status and after adjustment for covariates. However, contrary to hypotheses, patients with MDD did not exhibit worse FHR than patients with MiDD, suggesting no dose-response relationship between depression severity and levels and EF.

These findings are consistent with previous studies that have reported significantly impaired EF measured, using FMD of the brachial artery (14–16) or pulse-wave velocity (17), in patients with clinical levels of depression (i.e., MDD, bipolar disorder). The present findings are also consistent with those of Sherwood et al. (18), who were the first to report significantly reduced FMD in patients with (BDI-I scores of ≥ 10) versus without (BDI < 10) “significant” (45,46) depressive symptomatology and established CHD, as previous studies have tended to focus on healthy (noncardiac) samples. However, in contrast to the study by Sherwood et al., only clinically significant depression meeting the diagnostic criteria

according to a structured psychiatric interview was associated with RUR in this study. This suggests that the dichotomization of patients according to BDI scores may erroneously categorize patients as depressed and nondepressed (47), potentially obscuring the nature of the relationship between depression and EF. Our findings suggest that depression may only become important to EF when it reaches clinical levels.

The present findings do not allow us to determine the precise mechanisms by which depression may be associated with impaired FHR and EF. However, depression is characterized by dysregulation of autonomic nervous system activity, impaired HPA axis function, and increased platelet aggregability and coagulation (10,11), all of which have been linked with worse EF and perturbations in the NO pathway (48,49). In particular, overreactivity of the HPA axis is associated with hypercortisolemia, and there is evidence to suggest that overexposure to cortisol may impair EF in healthy subjects (50). As such, chronically increased levels of cortisol in depressed patients, resulting from HPA axis overreactivity, represent a plausible mechanism by which depression may confer risk for impaired EF. Interestingly, bouts of acute mental stress, which are associated with elevated cortisol levels (51,52), have been shown to be associated with both transient (53) and prolonged (54) endothelial dysfunction in healthy subjects, providing additional support for this hypothesis.

The results of the present study need to be interpreted in light of some limitations. First, patients were recruited from among those referred for SPECT exercise stress testing, but we were unable to obtain data on the precise indication for each referral. However, a chart review revealed that indications generally included: complaints of chest pain or angina, previous abnormal electrocardiogram, postrevascularization or infarction, and rarely, driver's license renewals. Second, angiograms were not available for all patients, so we could assess absolute CHD severity. However, there were comparable proportions of patients with established CHD and previous MIs in all three depression groups, suggesting CHD severity was similar across groups. In addition, we evaluated depression, using the PRIME-MD, which is a structured interview, but it is brief and not as exhaustive as longer interviews, such as the SCID. However, the fact it has demonstrated excellent psychometric properties, and has been shown to be of comparable sensitivity (83%) and specificity (88%) as the SCID for the diagnosis of depression, suggests that it yielded valid diagnoses of depression. The PRIME-MD also affords several advantages over longer structured interviews. For example, it can be administered and scored in approximately 10 minutes, which makes it more practical for use in primary/tertiary care settings. It also relies on diagnostic algorithms to generate diagnoses rather than clinical judgment alone, which means that it can be administered by any properly trained healthcare professional (e.g., a nurse). Finally, this study was comprised of mostly male participants (75%), so women were underrepresented in this study. However, these proportions do reflect the proportion of men versus women who are typically referred for nuclear exercise stress tests at the Montreal Heart

Institute (29,55), and may thus be considered representative of the population studied.

Despite the above limitations, this study also has several strengths. It is the largest study to date ($n = 323$) to assess the association between clinical depression and EF, in this case, measured using the FHR test. It is also the first study to date to examine the association between clinical depression (i.e., depression diagnoses) and EF in a sample referred for screening of coronary artery disease. The majority of previous studies have tended to focus on depressed patients without any history of CHD or cardiac risk factors (14,15,17), and only one study has assessed the association between depressive symptoms in patients with established CHD (18). One recent study that examined this association in patients with cardiac risk factors but no CHD is the only study to date not to find a significant depression-EF association (56). However, the vast majority (78%) of the depressed patients in this sample were taking antidepressants at the time of testing, which may have obscured the depression-EF relationship. There is evidence to suggest that certain antidepressants, i.e., selective-serotonin reuptake inhibitors, such as paroxetine, may improve EF by increasing the bioavailability of NO in depressed patients with and without heart disease and in healthy controls (40,57,58). Conversely, one study found that paroxetine actually reduced levels of NO in depressed patients with ischemic heart disease (59), suggesting that paroxetine may exert different effects on NO in patients with established CHD. These mixed findings point to the importance of controlling for antidepressant use in this population. Although a relatively small proportion of patients (9%) in our study were taking antidepressants at the time of testing, we included antidepressant use as a covariate to ensure that the results were independent of depression treatment.

Additional strengths of this study include sampling men and women, the use of well-validated measures of depression, statistical control of a wide range of relevant covariates, and the verification of all clinical data via systematic chart review. Finally, this study included the use of a novel yet highly reliable (36) and reproducible (32,37,60) (Bacon SL, Meloche B, Lavoie KL, Dupuis J, Gregoire J, Arsenault A. Test-retest differential exhaustion of hyperaemic reactivity in cardiovascular disease patients compared to normal participants. *Can J Cardiol*, in Submission) measure of EF, the FHR test. Although the optimal method of assessing EF is under debate (61), the FHR test offers a number of advantages over the FMD procedure (33), which is currently the most popular technique used in studies to date. First, in order to have adequate within-site reproducibility, ultrasound technicians performing FMD tests require highly specialized training that does not guarantee between-site reliability (62). The FHR test essentially uses FMD principles (reactive hyperemia) to assess EF (32,37,63), is theoretically and procedurally similar to a comparable technique used elsewhere (35) and, like the FMD technique, the vascular reactivity response to the hyperemic challenge is used as the proxy measure of EF. However, the FHR test is a minimally invasive method that allows for

DEPRESSION AND ENDOTHELIAL FUNCTION

repeated measurements, minimizes human intervention, and provides numerical data allowing precise quantification. Most importantly, it has the potential to be easily incorporated into any center with nuclear medicine facilities. It therefore has the potential to be of significant clinical use. It should be noted, however, that although the FHR test offers a number of advantages and shows great promise, it is still a novel approach to the assessment of brachial reactivity and requires further testing.

In conclusion, patients with clinical (i.e., MDD or MiDD) levels of depression had worse FHR, irrespective of CHD status. Data extend previous findings, suggesting that the link between depression and worse CHD outcomes may be mediated by EF. However, these data also indicate that depression may only become important to EF when it reaches clinical levels, which has been the subject of much debate in the literature.

We thank Mr. Bernard Meloche, Ms. Lynn Jolicoeur, Philippe Stévenne, PhD(c), Jennifer Gordon, PhD(c), and Sandra Paelez, MSc, PhD(c), for their invaluable assistance with data collection and reduction.

REFERENCES

1. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049–53.
2. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JTM, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221–7.
3. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, Friedman R, Benson H, Muller JE. Triggering of acute myocardial-infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;92:1720–5.
4. Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996;58:395–401.
5. Frasure-Smith N, Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67(Suppl): S19–25.
6. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:227–40.
7. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993;4:285–94.
8. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000;102:1773–9.
9. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999–1005.
10. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry* 2003;54:248.
11. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev* 2008;28:288–306.
12. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–75.
13. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363–8.
14. Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002;88:521–3.
15. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol* 2001;88:196.
16. Harris KF, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med* 2003;65:402–9.
17. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:889.
18. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:656.
19. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, Pfisterer M, Burckhardt D, Burkart F, Buhler FR. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994;90:27–34.
20. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong CY, Notghi A, Reyes E, Tindale W, Underwood SR. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004;90:1–10.
21. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
22. American Society of Nuclear Cardiology. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1. *J Nucl Card* 2001;8:G5–58.
23. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV 3rd, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749–56.
24. First MB, Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M. Structured Clinical Interview or DSM-IV (SCID). Washington, DC: American Psychological Association; 1995.
25. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737–44.
26. van Marwijk HW, Ader H, de Haan M, Beekman A. Primary care management of major depression in patients aged ≥ 55 years: outcome of a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract* 2008;58:680–86.
27. Goodwin RD, Olfson M, Shea S, Lantigua RA, Carrasquillo O, Gameroff MJ, Weissman MM. Asthma and mental disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:479–83.
28. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What's worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;130:1039–47.
29. Lavoie KL, Fleet RP, Lesperance F, Arsenault A, Laurin C, Frasure-Smith N, Bacon SL. Are exercise stress tests appropriate for assessing myocardial ischemia in patients with major depressive disorder? *Am Heart J* 2004;148:621–7.
30. Licht-Strunk E, Beekman AT, de Haan M, van Marwijk HW. The prognosis of undetected depression in older general practice patients. A one year follow-up study. *J Affect Disord* 2009;114:310–15.
31. DeZee KJ HC, Kristo D, Jackson JL. Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic. *J Clin Sleep Med* 2005;1:136–42.
32. Dupuis J, Arsenault A, Meloche B, Harel F, Staniloae C, Gregoire J. Quantitative hyperemic reactivity in opposed limbs during myocardial perfusion imaging: a new marker of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1473–7.
33. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5.
34. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65.
35. Karacalioglu AO, Demirkol S, Emer O, Celik T, Kilic S, Ilgan S, Ozguven MA. Scintigraphic imaging of endothelium-dependent vasodilation in the forearm. A preliminary report. *Circulation* 2006;70:311–5.
36. Veldhuijzen van Zanten J, Meloche B, Bacon SL, Stévenne PR, Arsenault A, Lavoie KL. Inter-observer reliability of a new method to measure endothelial function. *Psychosom Med* 2006;68:A36.
37. Meloche B, Arsenault A, Lavoie KL, Bacon SL. Test-retest reliability of a new method to measure endothelial function. *Psychosom Med* 2005;67:A54.
38. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002;20:1671–4.

39. Soodini GR, Hamdy O. Obesity and endothelial function. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2004;11:186-91.
40. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Finkel MS, Krishnan KR, Gaffney M, Harrison W, Califf RM, O'Connor CM, Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003;108:939-44.[Epub 2003 Aug 11.]
41. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:443-58.
42. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284-91.
43. Balk EM, Karas RH, Jordan HS, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of statins on vascular structure and function: a systematic review. *Am J Med* 2004;117:775-90.
44. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T, CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94.
45. Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1273-5.
46. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, Harcourt-Brace-Jovanovich; 1987.
47. MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ, Rucker DD. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods* 2002;7:19-40.
48. Davidson KW, Rieckmann N, Rapp MA. Definitions and distinctions among depressive syndromes and symptoms: implications for a better understanding of the depression-cardiovascular disease association. *Psychosom Med* 2005;679(Suppl 1):S6-S9.
49. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2004;66:153-64.
50. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-92.
51. Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA. Cortisol inhibits cholinergic vasodilatation in the human forearm. *Am J Hypertens* 2000;13:1155.
52. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:163-71.[Epub 2008 Dec 18.]
53. Dedovic K, D'Aguiar C, Pruessner JC. What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can J Psychiatry* 2009;54:6-15.
54. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;102:2473-8.
55. Spieker LE, Hurlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, Hayoz D, Deanfield JE, Luscher TF, Noll G. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002;105:2817-20.
56. Bacon SL, Lavoie KL, Campbell TS, Fleet RP, Arsenault A, Ditto B. The role of ischaemia and pain in the blood pressure response to exercise stress testing in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2006;20:672-8.
57. Yang EH, Lerman S, Lennon RJ, Simari RD, Lerman LO, Lerman A. Relation of depression to coronary endothelial function. *Am J Cardiol* 2007;99:1134.
58. Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Melleo J-M. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2005;31:1286.
59. Lara N, Archer SL, Baker GB, Le Mellédo JM. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:641-5.
60. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:653-8.
61. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancina G, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Schiffrin EL, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:7-17.
62. Sejda T, Pit'ha J, Svandova E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:58-61.
63. Arsenault A, Bacon SL, Lavoie KL, Meloche B. RUR and EWRU, new markers of endothelial function. *Psychosom Med* 2005;67:A38.

ANNEXE C: ARTICLE PUBLIÉ DANS *PSYCHOPHYSIOLOGY*: THE EFFECT OF
MAJOR DEPRESSION ON POST-EXERCISE CARDIOVASCULAR RECOVERY

The Effect of Major Depression on Post-Exercise Cardiovascular Recovery

Jennifer Gordon, BSc^{1,2,3}, PhD student, Blaine Ditto, PhD,³ Kim L. Lavoie, PhD,^{1,2,4,5} Roxanne Pelletier, BA,^{1,2,5} Tavis S. Campbell, PhD,^{1,6} André Arsenault, MD,^{1,2} Simon L. Bacon, PhD^{1,2,4,7}

¹ Montreal Behavioural Medicine Centre, Montreal

² Research Centre, Montreal Heart Institute – a University of Montreal affiliated hospital, Montréal, Québec, H1T 1C8. Canada

³ Department of Psychology, McGill University, Montréal, Québec, H3B 1B1. Canada

⁴ Research Centre, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal – a University of Montreal affiliated hospital, Québec, H4J 1C5. Canada

⁵ Department of Psychology, University of Québec at Montréal (UQAM), Montréal, Québec, H3C 3P8. Canada

⁶ Department of Psychology, University of Calgary, Calgary, Alberta, T2N 1N4. Canada

⁷ Department of Exercise Science, Concordia University, Montréal, Québec, H4B 1R6. Canada

Running Head: DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Address for correspondence:

Simon L. Bacon, PhD

Montreal Behavioural Medicine Centre

Department of Exercise Science

Concordia University

7141 Sherbrooke St West

Montreal, Québec

H4B 1R6. Canada

Phone: +1-514-848-2424 ext 5750

e-mail: simon.bacon@concordia.ca

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is associated with increased cardiovascular (CV) mortality. Dysfunctional autonomic control of the CV system may represent a mechanism explaining this relationship. Poor CV recovery after exercise, indicative of dysfunctional autonomic control of the CV system, predicts CV events and death. This is the first study to examine the association between MDD and post-exercise CV recovery. 886 patients underwent exercise stress tests. Heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured at rest, peak exercise, 1 minute and 5 minutes post-exercise. Patients with MDD had slower HR recovery ($p = .026$) 1 minute post-exercise than non-MDD patients. No other effects of MDD were found. MDD is accompanied by a dysregulation in autonomic control of exercise-related CV recovery, suggesting that depressed individuals have a slow parasympathetic recovery from exercise.

Keywords: Depression, Heart Rate (HR), Blood Pressure (BP), Cardiovascular Recovery, Exercise, Autonomic Nervous System (ANS)

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is associated with both the development of cardiovascular disease (CVD) and poorer outcomes in patients with established CVD (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Carney et al., 2008; Lavoie & Fleet, 2000; Lesperance, Frasure-Smith, Talajic, & Bourassa, 2002; Rozanski, Blumenthal, & Kaplan, 1999; Rutledge et al., 2006). For example, depressed individuals in a community sample were found to be twice as likely to have a myocardial infarction (MI) over a 17-year follow-up compared to non-depressed individuals (Barefoot & Schroll, 1996). In patients with established CVD, the impact of depression appears even more striking: in one study, patients who were depressed following an MI were over four times more likely to die in the following five years compared to non-depressed post-MI patients (Lesperance et al., 2002). However, the mechanisms underlying this relationship remain unclear.

Dysfunction of the autonomic nervous system (ANS) has been proposed as a potential mechanism linking MDD to CVD (Joynt, Whellan, & O'Connor, 2003). While heart rate (HR) variability has long been used as a measure of autonomic dysfunction, HR recovery from exercise, the decrease in HR after exercise, has recently gained attention as an important complementary indicator of ANS imbalance (Hughes et al., 2006; Lahiri, Kannankeril, & Goldberger, 2008). Mounting evidence suggests that HR recovery is a powerful prognostic tool. For example, several studies have found slow HR recovery to be associated with a 2-fold increased mortality risk after adjusting for important covariates (Cole, Blackstone, Pashkow, Snader, & Lauer, 1999; Jouven et al., 2005; Mora et al., 2003; Nishime, Cole, Blackstone, Pashkow, & Lauer, 2000), which is comparable to HR variability's prognostic power (Dekker et al., 2000; Kleiger, Miller, Bigger, & Moss, 1987; Nolan, et al., 1998).

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

To date, three studies (Hughes et al., 2006; Hughes et al., 2008; von Kanel et al., 2009) have examined relations between depression and HR recovery following exercise with mixed results. In the first study of 260 cardiac rehabilitation patients undergoing a treadmill exercise test, Hughes et al. (2006) found that Beck Depression Inventory-II (BDI-II) scores were significantly negatively correlated with HR recovery two minutes after exercise. However, the results were somewhat difficult to interpret given the high rate of beta-blocker use (83%) and the fact that inclusion of exercise capacity eliminated the relationship between depression and HR recovery. This may indicate that poor HR recovery in depressed individuals is due partly to poorer physical fitness (Lavoie et al., 2004). However, these results were extended in another study of 188 patients with coronary artery disease (CAD) but not taking beta-blockers. Once again, BDI-II scores were predictive of poor HR recovery one minute after an exercise stress test (Hughes et al., 2008). The relationship between depression and HR recovery remained even after adjustment for resting HR, peak HR, and total test time. On the other hand, a more recent study from another group found that depressive symptoms as measured using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) did not predict one minute post-exercise HR recovery in patients (von Kanel et al., 2009).

These results are encouraging but raise a number of questions. For example, can the association between depression and HR recovery be replicated by another group? Are stronger results associated with higher levels of depression? Are results clearer using a structured clinical interview to diagnose depression as opposed to self-report questionnaires? Is the association between depression and HR recovery due solely to lower fitness as opposed to more general autonomic recovery following exercise? And finally, what are the effects, if any, of depression on the timing of HR recovery? The studies discussed above examined only immediate HR

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

recovery (maximum two minutes post-exercise). While this is understandable given the focus on parasympathetic activity in the development and progression of CVD, combined with research indicating that short-term HR recovery from exercise is mediated almost exclusively by parasympathetic reactivation, this ignores potential differences associated with depression later in the recovery period. Pharmacologic blockade studies using agents such as atropine and propranolol confirm that HR decrease during the first 30 seconds is produced almost exclusively by an increase in parasympathetic activity but afterwards the decrease in sympathetic activity becomes increasingly important (Imai et al., 1994). Mathematical models aimed at quantifying sympathetic and parasympathetic contributions to HR during the recovery period support this conclusion (Pierpont & Voth, 2004). As a result, it would be very informative to examine the relationship between depression and both early and a later-stage HR recovery from exercise.

Thus, the objectives of the current study were to 1) extend the current knowledgebase by measuring depression with a structured diagnostic interview as well as a self-report questionnaire, 2) look at the association between clinical levels of depression as well as continuous variation in BDI-II scores and CV recovery, 3) control for the effects of a number of potential confounds, and 4) examine the relationship between depression on CV recovery to exercise at two time points to provide further information about the details of autonomic dysregulation. It was possible to accomplish these objectives in part due to the use of a significantly larger sample of patients than previous research.

Method

Participants

This research was a secondary analysis of the Mechanisms and Outcomes of Silent Myocardial Ischemia (MOSMI) study, a longitudinal study aimed at examining the risk factors

for silent (painless) ischemia and the impact of silent ischemia on cardiovascular outcomes. Patients were eligible for this study if they had been referred for an exercise stress test using single photon emission computed tomography (SPECT) imaging in the Department of Nuclear Medicine of the Montreal Heart Institute. Patients are most often referred for an exercise stress test either as a screening procedure because their doctor judges them to be at high risk for a cardiac event (e.g. family history, dyslipidemia or atypical chest pain) or because the patient complains of symptoms of ischemia (e.g. chest pain, fatigue or increased breathlessness during exercise). A total of 905 patients were recruited. While there were no age, sex, or race restrictions for inclusion, patients were excluded if they were unable to understand French or English fluently enough to reliably answer questions during the medical and psychiatric interviews. The study also required that participants be excluded if they were pregnant or nursing, suffering from a serious non-CV co-morbid condition (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, cancer), a pain disorder other than angina, used a non-steroidal anti-inflammatory agent (NSAID) in the last week, or used an analgesic on the day of the exercise test. Written consent was obtained from all participants. The MOSMI study was approved by the Human Ethics Committee of the Montreal Heart Institute. Of this sample, 886 individuals, the focus of these analyses, had interview, questionnaire, and exercise data.

Procedure

Overview. Participants underwent a two-day protocol SPECT rest-stress test during which HR and BP were measured at rest, at peak exercise, 1 minute and 5 minutes post-exercise. After completing the stress test, they were administered a structured, psychiatric diagnostic interview, the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (Spitzer et al., 1994). The PRIME-MD contains modules for the assessment of mood and anxiety disorders. Finally,

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

participants completed a sociodemographic and medical history questionnaire including details regarding medication usage and depressive symptoms.

Depressive Symptoms. The Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck, Steer, & Brown, 1996) was used to measure depressive symptoms. This widely-used questionnaire consists of 21 items scored from 0 to 3, with higher numbers indicating greater symptom severity. According to a meta-analysis of 165 studies, the BDI-II has an internal consistency of .837 (.007) and a test-retest reliability of .690 (.009) (Yin & Fan, 2000). The BDI-II has been shown to have good sensitivity (.82-.90) and specificity (.84-.89) in diabetic patients, a population similar to that used in this study (Lustman et al., 1997).

Assessment of Major Depression. The PRIME-MD (Spitzer et al., 1994) is a structured psychiatric diagnostic interview designed to detect some of the most common disorders listed in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). For the present study, a trained research assistant administered the mood and anxiety disorders modules of the electronic version of the PRIME-MD, which assess major and minor depressive disorder, dysthymia and bipolar disorder, as well as panic disorder, generalized anxiety disorder, and other anxiety disorder. Though the PRIME-MD takes between 10 and 20 minutes to administer, it has been shown to be of comparable reliability, sensitivity, and specificity as longer structured interviews such as the Structured Clinical Interview for DSM (SCID) (Spitzer et al., 1994). It has been used successfully in previous studies (Douglas, Taylor, & O'Malley, 2004; Miller, Stetler, Carney, Freedland, & Banks, 2002) assessing the prevalence of psychiatric disorders in CVD patients.

Exercise Stress Test. The exercise stress test was conducted using a treadmill and followed the modified Bruce protocol (Okin, Ameisen & Kligfield, 1986). Like the standard

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Bruce protocol, the speed and incline of the treadmill increases at three-minute intervals.

However, the first two stages of the modified protocol begin with a lower workload than the standard test, beginning at a speed of 1.7 mph and 0% grade, then increasing to a 5% grade but remaining at the same speed. The third stage of the modified protocol corresponds to the first stage of the standard protocol. These modifications are meant to adapt the test to elderly and sedentary patients. Participants' heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured before, every 2 minutes during, 1 minute after the exercise and 5 minutes after the exercise. BP was measured by an experienced technician using a manual sphygmomanometer (Welch Allyn Tycos-767 series, Skaneateles Falls, NY, USA). HR was recorded during the test using a standard 12-lead ECG configuration (Marquette Medical Systems Inc., Milwaukee, WI, USA). The test ended when patients reached self-reported fatigue, when they had reached at least 85% of their maximum HR, or showed signs of malignant arrhythmias, severe hypertension (SBP > 240 mm Hg) or hypotension (20 mm Hg decline in SBP).

Data Analysis

Missing data were handled using missing at random (MAR) assumptions following Rubin's rules (Rubin, 1987). The PROC MI method of multivariate imputation in SAS V 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) was used to generate five copies of the dataset. These were analyzed independently, each with missing values imputed. PROC MIANALYZE was used to average estimates of the variables to give a single mean estimate and adjusted standard error according to Harrell's guidelines (Harrell, 2001). As such all analyses included 886 participants.

Cardiovascular recovery was defined as the difference between the SBP, DBP and HR measured at peak exercise and the same variable at 1 and 5 minutes post-exercise. Given the time

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

pressures of a busy hospital unit and demand for the equipment, there was significantly more missing data in the 5-minute post-exercise values than the 1-minute values (21% vs. 0%). As a result, separate analyses were conducted examining the relationship between depression and HR recovery at 1 and 5 minutes. Two sets of General Linear Models (GLMs) were conducted for each CV measure (SBP, DBP and HR): the first examining the effects of MDD on the CV recovery variables measured at 1 minute post-exercise and the second assessing the effects of MDD on the variables 5 minutes post-exercise. All models included age, sex, CVD history (i.e., having had a previous myocardial infarction, PCI, CABG, or cerebrovascular event), BP medication prescription and on-the-day usage, anxiolytic prescription, and anti-depressant prescription as covariates. CV reactivity (defined as the difference between the baseline and peak level) of the given variable and exercise capacity in METS were also included as covariates to adjust for the likelihood that depressed patients would fatigue more quickly than non-depressed patients and therefore achieve lower maximal HR and BP, as previous research has shown (Lavoie et al., 2004).

Results

Participant Characteristics

Characteristics of the 886 participants are presented in Table 1. The sample included 610 (68.8%) men and had a mean age of 60 (10) years. Fifty-one participants met diagnostic criteria for MDD, making the overall rate 5.8%. Interestingly, similar to Hughes et al. (2006), people with MDD had significantly lower exercise capacity in terms of metabolic equivalents ($F = 6.80$, $p = .009$). Patients with MDD did not differ from non-MDD patients in terms of their reasons for stopping the stress test, with shortness of breath being the most common reason for stopping in

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

both groups (61.1% in MDD patients, 62.0% in non-MDD patients) and fatigue being the second most common reason (36.0% for MDD patients, 33.1% for non-MDD patients).

1-Minute Recovery Analyses

There was a significant effect of MDD on 1-minute HR recovery (β (SEM) = -3.70 (1.67), $p = .026$) such that patients with MDD had slower HR recovery compared to those without MDD (Figure 1). However, there was no significant effect of MDD on SBP (β (SEM) = -1.31 (2.26), $p = .561$) or DBP recovery (β (SEM) = -0.31 (1.01), $p = .764$). When similar analyses tested the effect of BDI-II score on CV recovery, no significant results were found. Covariates significantly predicting 1-minute recovery included reactivity (predicting SBP, DBP and HR recovery), age (SBP, HR), anxiolytic prescription (SBP) and exercise capacity (HR).

5-Minute Recovery Analyses

There was no significant effect of MDD on 5-minute HR recovery (β (SEM) = -0.15 (1.31), $p = .910$), SBP recovery (β (SEM) = 1.56 (2.86), $p = .590$) or DBP recovery (β (SEM) = 2.06 (1.48), $p = .182$). No significant results were found when the main effect of BDI-II score on CV recovery was tested. Covariates significantly predicting 5-minute recovery included reactivity (SBP, DBP, RPP and HR), age (SBP), CVD status (SBP), sex (HR), anxiolytic prescription (HR) and exercise capacity (HR).

Discussion

The primary purpose of this study was to assess the relationship between diagnosed MDD and post-exercise HR and BP recovery one and five minutes post-exercise. We hypothesized that patients with MDD would have slower HR and BP recovery compared to patients without MDD at both time points. This hypothesis was partially supported as MDD was associated with slower HR recovery one minute post-exercise. This suggests that poor autonomic

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

control of the CV system may be a mechanism explaining depressed patients' increased risk of developing CVD. However, our finding that BDI-II scores were not predictive of recovery suggests that sub-clinical levels of depression are not as reliably associated with ANS dysfunction. This may explain some of the variance in previous studies examining the relation between depression and exercise recovery.

While a full explanation of the finding that MDD was associated with slower HR recovery at one minute but not five minutes post-exercise awaits further research, this may be due to the relative contributions of parasympathetic and sympathetic activity to recovery. For example, Imai et al. (1994) found that whereas atropine but not propranolol influenced the immediate decrease in heart rate upon cessation of exercise, propranolol had a greater impact on the degree of heart rate recovery several minutes later. As a result, the findings suggest that in the present sample MDD was associated more with parasympathetic than sympathetic dysregulation. Previous studies have found depression to be linked to parasympathetic dysregulation, as indicated by high-frequency heart rate variability (Hughes & Stoney, 2000; Stein et al., 2000) as well as sympathetic activity as indicated by elevated plasma and urinary catecholamines (Esler et al., 1982; Lake et al., 1982; Roy, Pickar, De Jong, Karoum, & Linnoila, 1988).

A competing explanation for the delayed HR recovery among patients with MDD may relate to depressed individuals' well-known tendency to ruminate (Nolen-Hoeksema, 2000). Studies have found that increased rumination following an emotionally laden task is associated with reduced cardiovascular recovery (Glynn et al., 2002). Considering a test screening for the presence of CVD would likely be emotionally laden for most patients, depressed patients' reduced early CV recovery could, in fact, be attributed to increased rumination over the stress

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

test compared to their non-depressed counterparts. Future research examining the relationship between depression and CV recovery should assess post-task rumination to explore this possibility.

The adjusted difference of 3.7 bpm one minute after exercise between depressed and non-depressed participants may have clinical significance. For example, Shetler et al. (2001) followed 2193 men who underwent a similar treadmill test for seven years. They found that individuals who died during the follow-up period had a 2.9 bpm smaller decrease in HR following exercise compared to survivors, independent of a number of characteristics. Regardless of whether or not the samples are entirely comparable, this suggests that the difference in HR change observed in the present study is potentially important.

The study had several strengths including a large sample size and clinical assessment of MDD. Also, while corroborating previous findings indicating poorer fitness in many depressed individuals (Lavoie et al., 2004; Marchionni et al., 2000; Ruos, Rumsfeld, Pipkin & Whooley, 2004), by statistically adjusting for exercise capacity, the results indicate that the association between MDD and HR recovery is unlikely to be solely due to differences in fitness. In this respect, the results are consistent with Hughes et al.'s second study (Hughes et al., 2008).

As far as additional limitations, the study was purely cross-sectional making it impossible to infer causal relationships. As well, although the results are adjusted for recent beta blocker and psychotropic use, statistical adjustments are limited in that they only control for the average effect of these medications whereas the effects of these medications vary widely across individuals. The fact that there are patients with and without MDD taking antidepressants may also complicate the interpretation of the diagnostic categories. However, when the interaction between MDD status and antidepressant use was tested, it was found to be non-significant,

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

suggesting that current symptoms of depression are associated with poor HR recovery, regardless of antidepressant treatment. Furthermore, the overall percentage of individuals with MDD in the present sample (5.8%) was somewhat lower than might be expected based on rates observed in other samples of CVD patients (Herrmann, Brand-Driehorst, Buss, & Ruger, 2000). While this may limit the study's generalizability to CVD patients with more typical rates of MDD, several points must be considered. First, the sex ratio of MDD in the current study (8.2% in women versus 4.7% in men) was consistent with the typical 2:1 ratio (Kessler, McGonagle, Swartz, Blazer, & Nelson, 1993). Second, clinical interviews tend to produce more stringent diagnoses and can lower rates of observed psychopathology. While self-report instruments such as the BDI are often used with CVD patients, interviews are probably better able to distinguish symptoms such as lack of energy and sleep problems that are due to CVD rather than depression. Finally, there may be local differences in rates of depression.

In conclusion, the present findings suggest that MDD is associated with slower HR recovery from exercise. Post-exercise recovery is an informative, important characteristic reflecting autonomic regulation and risk for cardiovascular disease.

Author Notes

Acknowledgments

The authors would like to thank Philippe Stébenne, Silvana Barone, Nadine Bekkouche, and Sandra Pelaez for help with data collection.

Funding Sources

Funding for the collection of data was provided by operating grants from the Heart and Stroke Foundation of Quebec and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR: MOP79445 and MOP89965). Personal support was received for Ms. Gordon from the Canadian Hypertension Society (summer studentship), le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) (master's fellowship) and a Vanier PhD fellowship. Salary support was received for Drs. Bacon and Lavoie (chercheur boursiers) from the FRSQ and from a CIHR New Investigator Award (Dr. Bacon).

Disclosures

None

References

- American Psychological Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 93(11), 1976-1980.
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 802-813.
- Beck, A. T. Steer, R. A & Brown, G. K. (1996). Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Camey, R. M., Freedland, K. E., Steinmeyer, B., Blumenthal, J. A., Berkman, L. F., Watkins, L. L., ... Jaffe, A.S. (2008). Depression and five year survival following acute myocardial infarction: a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 133-138.
- Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England Journal of Medicine*, 341(18), 1351-1357.
- Dekker, J. M., Crow, R. S., Folsom, A. R., Hannan, P. J., Liao, D., Swenne, C. A., ... Schouten, E.G. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation*, 102(11), 1239-1244.
- Douglas, K. M., Taylor, A. J., & O'Malley, P. G. (2004). Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. *Psychosomatic Medicine*, 66(5), 679-683.

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Esler, M., Turbott, J., Schwarz, R., Leonard, P., Bobik, A., Skews, H., ... Jackman, G. (1982).

The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, 39(3), 295-300.

Glynn, L. M., Christenfeld, N., & Gerin, W. (2002). The role of rumination in recovery from reactivity: cardiovascular consequences of emotional states. *Psychosomatic Medicine*, 64(5), 714-726.

Herrmann, C., Brand-Driehorst, S., Buss, U., & Ruger, U. (2000). Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5,057 patients referred for exercise testing. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4-5), 455-462.

Hughes, J. W., Casey, E., Luyster, F., Doe, V. H., Waechter, D., Rosneck, J., & Josephson, R. (2006). Depression symptoms predict heart rate recovery after treadmill stress testing. *American Heart Journal*, 151(5), 1122.e1121-1126.

Hughes, J. W., & Stoney, C. M. (2000). Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 796-803.

Hughes, J. W., York, K. M., Li, Q., Freedland, K. E., Carney, R. M., & Sheps, D. S. (2008). Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigation of Myocardial Ischemia study. *Psychosomatic Medicine*, 70(4), 456-460.

Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., ... Kamada, T. (1994).

Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(6), 1529-1535.

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

- Jouven, X., Empana, J. P., Schwartz, P. J., Desnos, M., Courbon, D., & Ducimetiere, P. (2005). Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England Journal of Medicine*, 352(19), 1951-1958.
- Joynt, K. E., Whellan, D. J., & O'Connor, C. M. (2003). Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biological Psychiatry*, 54(3), 248-261.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M., Blazer, D. G., & Nelson, C. B. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, 29(2-3), 85-96.
- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Jr., & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 59(4), 256-262.
- Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., & Goldberger, J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(18), 1725-1733.
- Lake, C. R., Pickar, D., Ziegler, M. G., Lipper, S., Slater, S., & Murphy, D. L. (1982). High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 139(10), 1315-1318.
- Lavoie, K. L., & Fleet, R. P. (2000). The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists. *Canadian Journal of Cardiology*, 16(5), 653-662.
- Lavoie, K. L., Fleet, R. P., Lesperance, F., Arsenault, A., Laurin, C., Frasure-Smith, N., & Bacon, S.L. (2004). Are exercise stress tests appropriate for assessing myocardial

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

ischemia in patients with major depressive disorder?. *American Heart Journal*, 148(4), 621-627.

Lesperance, F., Frasure-Smith, N., Talajic, M., & Bourassa, M. G. (2002). Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, 105(9), 1049-1053.

Lustman, P. J., Clouse, R. E., Griffith, L. S., Carney, R. M., & Freedland, K.E. (1997). Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosomatic Medicine* Vol 59(1), 24-31.

Marchionni, N., Fattirolli, F., Fumagalli, S., Oldridge, N. B., Del Lungo, F., Bonechi, F., ... Masotti, G. (2000). Determinants of exercise tolerance after acute myocardial infarction in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(2), 146-153.

Miller, G. E., Stetler, C. A., Carney, R. M., Freedland, K. E., & Banks, W. A. (2002). Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 90(12), 1279-1283.

Mora, S., Redberg, R. F., Cui, Y., Whiteman, M. K., Flaws, J. A., Sharrett, A. R., & Blumenthal, R.S. (2003). Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*, 290(12), 1600-1607.

Nishime, E. O., Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., & Lauer, M. S. (2000). Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*, 284(11), 1392-1398.

Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M., ... Fox, K.A.A. (1998). Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure:

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

- results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 98(15), 1510-1516.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504-511.
- Okin, P. M., Ameisen, O., & Kligfield, P. (1986). A modified treadmill exercise protocol for computer-assisted analysis of the ST segment/ heart rate slope: methods and reproducibility. *Electrocardiology*, 19(4), 311-318.
- Pierpont, G. L., & Voth, E. J. (2004). Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *American Journal of Cardiology*, 94(1), 64-68.
- Roy, A., Pickar, D., De Jong, J., Karoum, F., & Linnoila, M. (1988). Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 849-857.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. (1999). Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 99(16), 2192-2217.
- Ruo, B., Rumsfeld, J. S., Pipkin, S., & Whooley, M. A. (2004). Relation between depressive symptoms and treadmill exercise capacity in the Heart and Soul Study. *American Journal of Cardiology*, 94(1), 96-99.
- Rutledge, T., Reis, S. E., Olson, M., Owens, J., Kelsey, S. F., Pepine, C. J., ... Merz, C.N. (2006). Depression is associated with cardiac symptoms, mortality risk, and

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

- hospitalization among women with suspected coronary disease: the NHLBI-sponsored WISE study. *Psychosomatic Medicine*, 68(2), 217-223.
- Shetler, K., Marcus, R., Froelicher, V. F., Vora, S., Kalisetti, D., Prakash, M., ... Myers, J. (2001). Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 1980-1987.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F. V., Hahn, S. R., ... Johnson, J.G. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA*, 272(22), 1749-1756.
- Stein, P. K., Carney, R. M., Freedland, K. E., Skala, J. A., Jaffe, A. S., Kleiger, R. E., & Rottman, J.N. (2000). Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4-5), 493-500.
- von Kanel, R., Saner, H., Kohls, S., Barth, J., Znoj, H., Saner, G., & Schmid, J. (2009). Relation of heart rate recovery to psychological distress and quality of life in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 16(6), 645-650.
- Yin, P., & Fan, X. (2000). Assessing the reliability of Beck Depression Inventory scores: Reliability generalization across studies. *Educational and Psychological Measurement* Vol 60(2) Apr 2000, 201-223.

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Table 1

Participant characteristics

	Non-Depressed	Depressed	p-value	Data Missing (%)
Demographics				
N	778	48		
Sex (% women)*	30.4	43.1	.057	0%
Age (yrs)*	60.5 ± 9.8	56.0 ± 9.7	.002	0%
Caucasian (%)	95.9	95.1	.807	16%
High school diploma (%)	53.5	43.1	.149	0%
BDI-II score	8.0 ± 6.4	19.0 ± 9.7	<.001	16%
Exercise capacity (METS)	8.3 ± 1.7	7.6 ± 1.4	.014	1%
% of max HR reached	88.4	83.3	.006	1%
CVD Risk Factors and Events				
Body Mass Index	27.5 ± 4.3	28.9 ± 5.6	.046	14%
Current Smoker (%)	17.2	33.3	.021	15%
CVD (%)	33.4	35.3	.783	0%
Hypertension (%)	61.3	66.0	.524	9%
Hypercholesterolemia (%)	61.8	59.6	.764	10%
Past MI (%)	22.6	20.0	.708	24%
PCI (%)	24.7	33.3	.228	25%
CABG (%)	14.1	10.3	.504	26%
Stroke (%)	2.5	3.2	.801	38%
Medication Usage				

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Anxiolytics (%)*	15.1	17.6	.622	0%
Anti-depressants (%)*	5.9	19.6	<.0001	0%
Ace inhibitors (%)	21.7	27.7	.338	10%
Beta-blockers (%)	29.9	29.8	.985	10%
ARBs (%)	15.2	10.6	.399	10%
Antihypertensives (%)*	52.4	48.9	.646	10%
Antihypertensive on-the-day usage (%)*	44.3	41.1	.662	0%
Statins (%)	50.7	46.8	.609	10%

BDI, Beck Depression Inventory

*included in multiple imputation analyses

MI, myocardial infarction

PCI, percutaneous coronary intervention

CABG, coronary artery bypass surgery

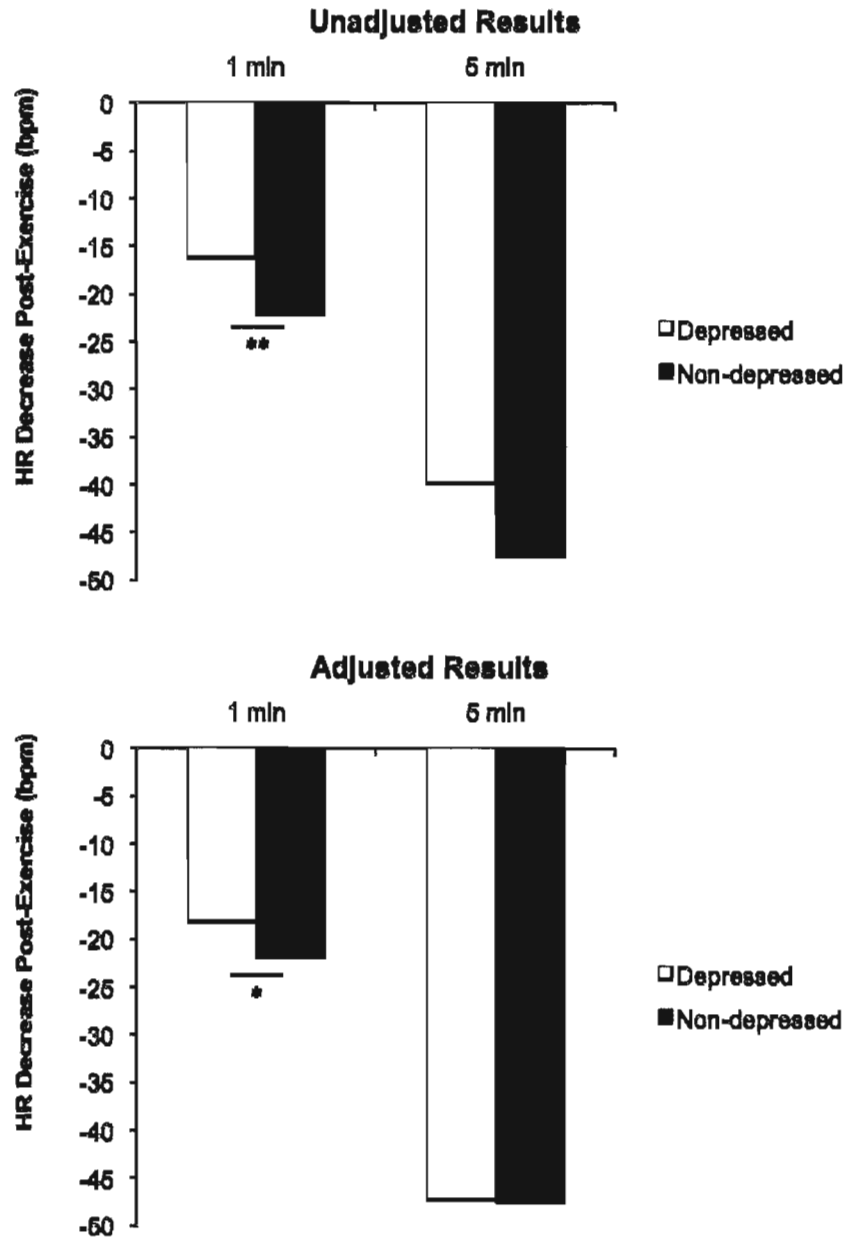
ARB, angiotensin receptor blockers

DEPRESSION AND CARDIOVASCULAR RECOVERY

Figure 1

Heart rate recovery at 1 and 5 minutes according to depression status. bpm, Beats per minute, N

= 886, **p < 0.0001, *p = 0.026



RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- Agence de la santé publique du Canada. (2009a). 2009 suivi des maladies du coeur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Retrieved September 4, 2009, from <http://www.Phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/report-rapport-fra.php>.
- Agence de la santé publique du Canada. (2009b). Réduire les risques de la maladie cardiovasculaire au minimum. Retrieved September 11, 2009, from <http://www.Phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/risques-risk-fra.php>.
- Aina, Y., & Susman, J. L. (2006). Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders. *Journal of the American Osteopath Association*, 106(5 suppl 2), S9-S14.
- Albert, C. M., Chae, C. U., Rexrode, K. M., Manson, J. E., & Kawachi, I. (2005). Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*, 111(4), 480-487.
- Allen, L. B., White, K. S., Barlow, D. H., Shear, M. K., Gorman, J. M., & Woods, S. W. (2010). Cognitive-behavior therapy (cbt) for panic disorder: Relationship of anxiety and depression comorbidity with treatment outcome. *J Psychopathol Behav Assess*, 32(2), 185-192.
- Allonier, C., Chevalier, A., Zins, M., Catelinois, O., Consoli, S. M., Goldberg, M., et al. (2004). Anxiety or depressive disorders and risk of ischaemic heart disease among French power company employees. *Int. J. Epidemiol.*, 33(4), 779-786.
- American Heart Association. (2005). *Heart disease and stroke statistics — 2005 update*. Dallas, Texas: American Heart Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (dsm-iv)* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (dsm-iv-tr)* (Revised 4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Anagnostopoulos, C., Harbinson, M., Kelion, A., Kundley, K., Loong, C. Y., Notghi, A., et al. (2004). Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart*, 90(suppl 1), 1-10.
- Anda, R., Williamson, D., Jones, D., Macera, C., Eaker, E., Glassman, A., et al. (1993). Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. Adults. *Epidemiology*, 4(4), 285-294.
- Anfossi, G., & Trovati, M. (1996). Role of catecholamines in platelet function: Pathophysiological and clinical significance. *European Journal of Clinical Investigation*, 26(5), 353-370.
- Antill, Y. C., Reynolds, J., Young, M. A., Kirk, J. A., Tucker, K. M., Bogtstra, T. L., et al. (2006). Screening behavior in women at increased familial risk for breast cancer. *Familial Cancer*, 5(4), 359-368.
- Appels, A., Bär, F. W., Bär, J., Bruggeman, C., & de Baets, M. (2000). Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*, 62(5), 601-605.

- Bairey, C. N., Dwyer, J., Nordstrom, C. K., Walton, K. G., Salerno, J. W., & Schneider, R. H. (2002). Psychosocial stress and cardiovascular disease: Pathophysiological links. *Behavioural Medicine*, 27, 141-147.
- Bane, C., Hughes, C. M., & McElnay, J. C. (2006). The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. *Patient education and counselling*, 60, 187-193.
- Bankier, B., Januzzi, J. L., & Littman, A. B. (2004). The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 66(5), 645-650.
- Barefoot, J. C., & Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 93(11), 1976-1980.
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 802-813.
- Baykan, M., Erem, C., Gedikli, O., Hacıhasanoglu, A., Erdogan, T., Kocak, M., et al. (2007). Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with cushing's syndrome. *Endocrine*, 31(3), 300-304.
- Becker, R. C., Terrin, M., Ross, R., Knatterud, G. L., Desvigne-Nickens, P., Gore, J. M., et al. (1994). Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The thrombolysis in myocardial infarction investigators. *Ann Intern Med*, 120, 638-645.
- Ben-Sira, Z., & Eliezer, R. (1990). The structure of readjustment after heart attack. *Social Sciences Medicine*, 30, 523-536.
- Benninghoven, D., Kaduk, A., Wiegand, U., Specht, T., Kunzendorf, S., & Jantschek, G. (2006). Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? *Psychother Psychosom*, 75, 56-61.
- Bettinardi, O., Bertolotti, G., Baiardi, P., Calsamiglia, G., D'Cruz, S., Giacani, M., et al. (2004). Can anxiety and depression influence the six-minute walking test performance in post-surgical heart valve patients? A pilot study. *Monaldi Archives of Chest Diseases*, 62(3), 154-161.
- Birket-Smith, M., & Rasmussen, A. (2008). Screening for mental disorders in cardiology outpatients. *Nordic Journal of Psychiatry*, 62(2), 147-150.
- Bowen, R. C., Senthilsevan, A., & Barale, A. (2000). Physical illness as an outcome of chronic anxiety disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 45 (5), 459-464.
- Bremner, M. A., Beekman, A. T., Deeg, D. J., Penninx, B. W., Dik, M. G., Hack, C. E., et al. (2008). Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 106(3), 249-255.
- Buchanan, L. M., Cowan, M., & Burr, R. (1993). Measurement of recovery from myocardial infarction using heart rate variability and psychological outcomes. *Nursing Research*, 42, 74-78.

- Burke, L. E., Dunbar-Jacob, J. M., & Hill, M. N. (1997). Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: A review of the research. *Annals of behavioral medicine*, 19(3), 239-263.
- Cantrell, C. R., Eaddy, M. T., Shah, M. B., Regan, T. S., & Sokol, M. C. (2006). Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: A real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Medical Care*, 44(4), 300-303.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Catellier, D., Freedland, K. E., Berkman, L. F., Watkins, L. L., et al. (2003). Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 92(11), 1277-1281.
- Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., et al. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction.[see comment]. *Circulation*, 104(17), 2024-2028.
- Carney, R. M., & Freedland, K. E. (2008). Depression in patients with coronary heart disease. *The American Journal of Medicine*, 121(11 Suppl 2), S20-27.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Miller, G. E., & Jaffe, A. S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: A review of potential mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 897-902.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Rich, M. W., Smith, L. J., & Jaffe, A. S. (1993). Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *American Journal of Medicine*, 95(1), 23-28.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111-1115.
- Chaturvedi, A. K., Caporaso, N. E., Katki, H. A., Wong, H. L., Chatterjee, N., Pine, S. R., et al. (2010). C-reactive protein and risk of lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, In press.
- Clarke, S. P., Frasure-Smith, N., Lespérance, F., & Bourassa, M. G. (2000). Psychosocial factors as predictors of functional status at 1 year in patients with left ventricular dysfunction. *Research in Nursing and Health*, 23, 290-300.
- Coker, R., Koziell, A., Oliver, C., & Smith, S. E. (1984). Does the sympathetic nervous system influence sinus arrhythmia in man? Evidence from combined autonomic blockade. *Journal of Physiology*, 359, 459-464.
- Cole, C. R., Foody, J. M., Blackstone, E. H., & Lauer, M. S. (2000). Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Annals of Internal Medicine*, 132(7), 552-555.
- Cooney, J. M., & Dinan, T. G. (1996). Type ii (glucocorticoid) receptors mediate fast-feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in man. *Life Sciences*, 59(23), 1981-1988.
- Crowe, J. M., Runions, J., Ebbesen, L. S., Oldridge, N. B., & Streiner, D. L. (1996). Anxiety and depression after acute myocardial infarction. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 25(2), 98.

- Davidson, K. W., Kupfer, D. J., Bigger, J. T., Califf, R. M., Carney, R. M., Coyne, J. C., et al. (2006). Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National heart, lung, and blood institute working group report. *Psychosomatic Medicine*, 68(5), 645-650.
- Dawson, M. E., Schell, A. M., & Catania, J. J. (1977). Autonomic correlates of depression and clinical improvement following electroconvulsive shock therapy. *Psychophysiology*, 14(6), 569-578.
- De Moor, M. H., Beem, A. L., Stubbe, J. H., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. (2006). Regular exercise, anxiety, depression and personality: A population-based study. *Preventive Medicine*, 42(4), 273-279.
- Deacon, B., Lickel, J., & Abramowitz, J. S. (2008). Medical utilization across the anxiety disorders. *Anxiety Disorders*, 22, 344-350.
- Denollet, J., & Brutsaert, D. L. (1998). Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation*, 97(2), 167-173.
- Denollet, J., Maas, K., Knottnerus, A., Keyzer, J. J., & Pop, V. J. (2009). Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol*, 62(4), 452-456.
- DiIorio, C., Shafer, P. O., Letz, R., Henry, T. R., Schomer, D. L., & Yeager, K. (2006). Behavioral, social, and affective factors associated with self-efficacy for self-management among people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 9(1), 158-163.
- DiMatteo, M. R., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*, 160(14), 2101-2107.
- Dixit, A. R., & Crum, R. M. (2000). Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 751-758.
- Doering, L. V., Moser, D. K., Riegel, B., McKinley, S., Davidson, P., Baker, H., et al. (2009). Persistent comorbid symptoms of depression and anxiety predict mortality in heart disease. *International Journal of Cardiology*(In press).
- Eaker, E. D., Sullivan, L. M., Kelly-Hayes, M., D'Agostino, R. B., Sr., & Benjamin, E. J. (2005). Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The framingham offspring study. *Psychosom Med*, 67(5), 692-696.
- ENRICH, I. (2003). The effects of treating depression and low social support on clinical events after myocardial infarction: The enhancing recovery in coronary heart disease patients (enrichd) randomized trial. 289, 3106-3116.
- ENRICH, I. (2004). Depression and late mortality after myocardial infarction in the enhancing recovery in coronary heart disease (enrichd) study. *Psychosomatic Medicine*, 66(4), 466-474.
- Escobedo, L. G., Reddy, M., & Giovino, G. A. (1998). The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in us adolescents. *Addiction*, 93(3), 433-440.

- Fan, A. Z., Strine, T. W., Jiles, R., & Mokdad, A. H. (2008). Depression and anxiety associated with cardiovascular disease among persons aged 45 years and older in 38 states of the United States, 2006. *Preventive Medicine*, 46(5), 445.
- Fleet, R., Lavoie, K., & Beitman, B. D. (2000). Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4-5), 347-356.
- Fleet, R., Lespérance, F., Arsenault, A., Grégoire, J., Lavoie, K., Laurin, C., et al. (2005). Myocardial perfusion study of panic attacks in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 96(8), 1064-1068.
- Fleet, R. P., Dupuis, G., Marchand, A., Burelle, D., Arsenault, A., & Beitman, B. D. (1996). Panic disorder in emergency department chest pain patients: Prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *American Journal of Medicine*, 101(4), 371-380.
- Fleet, R. P., Lavoie, K. L., Martel, J.-P., Dupuis, G., Marchand, A., & Beitman, B. D. (2003). Two-year follow-up status of emergency department patients with chest pain: Was it panic disorder? *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 5(4), 247-254.
- Fondation des maladies du coeur. (2009). Statistiques. Retrieved September 4, 2009, from <http://www.Fmcoeur.Qc.ca/site/c.Kpiqkvboxfog/b.3669917/k.9f47/statistiques.Htm>.
- Frasere-Smith, N., & Lesperance, F. (2003). Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 627-636.
- Frasere-Smith, N., & Lesperance, F. (2005). Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosomatic Medicine*, 67(Suppl. 1), S19-25.
- Frasere-Smith, N., & Lesperance, F. (2008). Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*, 65(1), 62-71.
- Frasere-Smith, N., Lesperance, F., & Talajic, M. (1995). Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 91(4), 999-1005.
- Frayn, K., & Stanner, S. (2005). *Cardiovascular disease: Diet, nutrition and emerging risk factors* (Sara Stanner Ed ed.). Oxford: Blackwell Publishing.
- Friedmann, E., Thomas, S. A., Liu, F., Morton, P. G., Chapa, D., & Gottlieb, S. S. (2006). Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *American Heart Journal*, 152(5), 940.e941.
- Galper, D. I., Trivedi, M. H., Barlow, C. E., Dunn, A. L., & Kampert, J. B. (2006). Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(1), 173-178.
- Gander, M. L., & von Känel, R. (2006). Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: Frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(2), 165-172.
- Gehi, A., Mangano, D., Pipkin, S., Browner, W. S., & Whooley, M. A. (2005). Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart

- disease: Findings from the heart and soul study. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 661-666.
- Giardino, N. D., Curtis, J. L., Andrei, A. C., Fan, V. S., Benditt, J. O., Lyubkin, M., et al. (2010). Anxiety is associated with diminished exercise performance and quality of life in severe emphysema: A cross-sectional study. *Respiratory Research*, 9(11), 29.
- Gilbody, S., Bower, P., Fletcher, J., Richards, D., & Sutton, A. J. (2006). Collaborative care for depression. *Archives of Internal Medicine*, 166, 2314-2321.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., & Califf, R. M. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute mi or unstable angina. *Journal of the American Medical Association*, 288, 701-709.
- Glassman, A. H., & Shapiro, P. A. (1998). Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*, 155(1), 4-11.
- Glynn, R. J., Buring, J. E., Manson, J. E., LaMotte, F., & Hennekens, C. H. (1994). Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction. The physicians' health study. *Archives of internal medicine*, 154(23), 2649-2657.
- Goldstein, B. I., & Levitt, A. J. (2006). Is current alcohol consumption associated with increased lifetime prevalence of major depression and suicidality? Results from a pilot community survey. *Comprehensive Psychiatry*, 47(5), 330-333.
- Goldstein, D. S. (2006). *Adrenaline and the inner world*. Baltimore: The John Hopkins University Press.
- Goodman, E., & Whitaker, R. C. (2002). A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics*, 110(3), 497-504.
- Gordon, J., Lavoie, K., Arsenault, A., Stébenne, P., Bekkouche, N., Ditto, B., et al. (2007). The effect of depression on cardiovascular recovery after exercise in men and women. *Canadian Journal of Cardiology*, 23(C35).
- Guinjoan, S. M., Castro, M. N., Vigo, D. E., Weidema, H., Berbara, C., Fahrner, R. D., et al. (2007). Depressive symptoms are related to decreased low-frequency heart rate variability in older adults with decompensated heart failure. *Neuropsychobiology*, 55(3-4), 219-224.
- Guiry, E., Conroy, R. M., & Hickey, N. (1987). Psychological response to an acute coronary event and its effect on subsequent rehabilitation and lifestyle change. *Clinical Cardiology*, 10, 256-260.
- Gulliksson, M., Burell, G., Vessby, B., Lundin, L., Toss, H., & Svärdsudd, K. (2011). Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*, 171(2), 134-140.
- Hachamovitch, R., Berman, D. S., Kiat, H., Bairey Merz, C. N., Cohen, I., Cabico, J. A., et al. (1996). Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion spect in women: Gender-related differences in prognostic nuclear testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(1), 34-44.

- Harris, K. F., & Matthews, K. A. (2004). Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: A model for the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*, 66(2), 153-164.
- Heart and Stroke Foundation of Canada. (2003). *The growing burden of heart disease and stroke in Canada 2003*. Ottawa, Ontario: Heart and Stroke Foundation of Canada.
- Henningsson, S., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G., Landén, M., Anckarsäter, H., et al. (2008). Association between serum levels of c-reactive protein and personality traits in women. *Behavioral and Brain Functions*, 2(4), 16.
- Heo, M., Pietrobelli, A., Fontaine, K. R., Sirey, J. A., & Faith, M. S. (2006). Depressive mood and obesity in us adults: Comparison and moderation by sex, age, and race. *International Journal of Obesity*, 30(3), 513-519.
- Herbst, S., Pietrzak, R. H., Wagner, J., White, W. B., & Petry, N. M. (2007). Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychosom Med*, 69(8), 729-734.
- Herrmann, C., Brand-Driehorst, S., Buss, U., & Ruger, U. (2000). Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5057 patients referred for exercise testing. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4-5), 455-462.
- Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Funderburk, F., & Kowalski, P. (2004). Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: An ambulatory monitor study. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 913-921.
- Hollon, S. D., & Ponniah, K. (2010). A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depression and Anxiety*, 27(10), 891-932.
- Hughes, J. W., & Stoney, C. M. (2000). Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 796-803.
- Hughes, J. W., Watkins, L., Blumenthal, J. A., Kuhn, C., & Sherwood, A. (2004). Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(4), 353-358.
- Jiang, W., Kuchibhatla, M., Cuffe, M. S., Christopher, E. J., Alexander, J. D., Clary, G. L., et al. (2004). Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 110(22), 3452-3456.
- Kastrup, M. C., & Ramos, A. B. (2007a). Global mental health. *Danish Medical Bulletin*, 54(1), 42-43.
- Kastrup, M. C., & Ramos, A. B. (2007b). Global mental health. *Danish Medical Bulletin*, 54, 42-43.
- Katon, W., Lin, E. H., & Kroenke, K. (2007). The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General Hospital Psychiatry*, 29(2), 147-155.
- Katon, W. J., VonKorff, M., & Lin, E. (1992). Panic disorder: Relationship to high medical utilization. *American Journal of Medicine*, 92, 1A-11s.

- Kawachi, I., Colditz, G. A., Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E., Stampfer, M. J., et al. (1994). Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*, 89(5), 1992-1997.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: A review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 67, 1067-1074.
- Kennedy, G. J., Hofer, M. A., Cohen, D., Shindledecker, R., & Fisher, J. D. (1987). Significance of depression and cognitive impairment in patients undergoing programmed stimulation of cardiac arrhythmias. *Psychosom Med*, 49(4), 410-421.
- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Liu, J., Swartz, M., & Blazer, D. G. (1996). Comorbidity of dsm-iii-r major depressive disorder in the general population: Results from the us national comorbidity survey. *British Journal of Psychiatry*, 30, 17-30.
- Kim, H. K., Park, J. H., Park, J. H., & Kim, J. H. (2010). Differences in adherence to antihypertensive medication regimens according to psychiatric diagnosis: Results of a korean population-based study. *Psychosomatic Medicine*, 72(1), 80-87.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (1994). Physical symptoms in primary care: Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Archives of Family Medicine*, 3, 774-779.
- Kubzansky, L. D., Koenen, K. C., Jones, C., & Eaton, W. W. (2009). A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. *Health Psychology*, 28(1), 125-130.
- Kubzansky, L. D., Koenen, K. C., Spiro, A., III, Vokonas, P. S., & Sparrow, D. (2007). Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the normative aging study. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 109-116.
- Kuhl, E. A., Fauerbach, J. A., Bush, D. E., & Ziegelstein, R. C. (2009). Relation of anxiety and adherence to risk-reducing recommendations following myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 103(12), 1629-1634.
- Kvaavik, E., Batty, D., Ursin, G., Huxley, R., & Gale, C. R. (2010). Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: The united kingdom health and lifestyle survey. *Archives of Internal Medicine*, 170(8), 711-718.
- La Rovere, M. T., Bigger, J. T. J., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*, 351, 478-484.
- Lahmeyer, H. W., & Bellur, S. N. (1987). Cardiac regulation and depression. *Journal of Psychiatric Research*, 21(1), 1-6.
- Lane, D., Carroll, D., Ring, C., Beevers, D. G., & Lip, G. Y. (2002). In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *International Journal of Epidemiology*, 31(6), 1179-1182.

- Lane, D., Lip, G. Y., & Carroll, D. (2004). Is depression following acute myocardial infarction an independent risk for mortality? *American Journal of Cardiology*, 93(10), 1333-1334.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., Cassidy, M. M., & Gilliland, Y. E. (1999). Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs in women with depression. *American Journal of Cardiology*, 83(10), 1480-1483.
- Lavoie, K. L., Fleet, R. P., Laurin, C., Arsenault, A., Miller, S. B., & Bacon, S. L. (2004a). Heart rate variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder. *Psychiatry Research*, 128(3), 289-299.
- Lavoie, K. L., Fleet, R. P., Lesperance, F., Arsenault, A., Laurin, C., Frasure-Smith, N., et al. (2004b). Are exercise stress tests appropriate for assessing myocardial ischemia in patients with major depressive disorder? *American Heart Journal*, 148(4), 621-627.
- Lavoie, K. L., Pelletier, R., Arsenault, A., Dupuis, J., & Bacon, S. L. (2010). Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. *Psychosomatic Medicine*, 72(1), 20-26.
- Lawrence, D., Considine, J., Mitrou, F., & Zubrick, S. R. (2010). Anxiety disorders and cigarette smoking: Results from the Australian survey of mental health and wellbeing. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(6), 520-527.
- Lesperance, F., Frasure-Smith, N., & Talajic, M. (1996). Major depression before and after myocardial infarction: Its nature and consequences. *Psychosomatic Medicine*, 58(2), 99-110.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Seldenrijk, A., van Hout, H. P., Zitman, F. G., van Dyck, R., et al. (2009). Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, 53, 631-638.
- Linden, W., Phillips, M. J., & Leclerc, J. (2007). Psychological treatment of cardiac patients: A meta-analysis. *European Heart Journal*, 28, 2972-2984.
- Luepker, R. V., Evans, A., McKeigun, P., & Reddy, K. S. (2004). *Cardiovascular survey methods* (3rd ed.). Geneva: World Health Organisation.
- Lukassen, J., & Beaudet, M. P. (2005). Alcohol dependence and depression among heavy drinkers in Canada. *Social Science & Medicine*, 61(8), 1658-1667.
- Makaya, M. T., Kato, N., Chishaki, A., Takeshita, A., & Tsutsui, H. (2009). Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circulation Journal*, 73, 280-287.
- Malan, S. S. (1992). Psychosocial adjustment following MI: Current views and nursing implications. *Journal of Cardiovascular Nurses*, 6(4), 57-70.
- Maly, R. M., Costigan, P. A., & Olney, S. J. (2006). Determinants of self efficacy for physical tasks in people with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 55(1), 94-101.
- Manabe, H., Fukuma, N., Tsuchida, T., Kato, Y., Mabuchi, K., & Takano, T. (2007). Analysis of alteration of blood pressure response to exercise through baroreflex. *Journal of Nippon Medical School*, 74(2), 123.

- Mansi, I. A. (2008). Stress test: A primer for primary care physicians. *Southern Medical Journal*, 101(8), 806-814.
- Mayou, R. A., Gill, D., Thompson, D. R., Day, A., Hicks, N., Volmink, J., et al. (2000). Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med*, 62(2), 212-219.
- Mieres, J. H., Rosman, D. R., & Shaw, L. J. (2004). The clinical role of stress myocardial perfusion imaging in women with suspected coronary artery disease. *Current Cardiology Reports*, 6(1), 27-31.
- Milani, R. V., & Lavie, C. J. (2009). Reducing psychosocial stress: A novel mechanism of improving survival from exercise training. *American Journal of Medicine*, 122(10), 931-938.
- Milani, R. V., Lavie, C. J., & Cassidy, M. M. (1996). Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events. *American Heart Journal*, 132(4), 726-732.
- Moser, D. K., & Dracup, K. (1996). Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med*, 58(5), 395-401.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). Evidence-based health policy--lessons from the global burden of disease study. *Science*, 274 (5288), 740-743.
- Murray, C. J., Lopez, A. D., & Wibulpolprasert, S. (2004). Monitoring global health: Time for new solutions. *British Medical Journal*, 329 (7474), 1096-1100.
- Mykletun, A., Bjerkeset, O., Dewey, M., Prince, M., Overland, S., & Stewart, R. (2007). Anxiety, depression, and cause-specific mortality: The hunt study. *Psychosom Med*, 69(4), 323-331.
- Nahshoni, E., Aravot, D., Aizenberg, D., Sigler, M., Zalsman, G., Strasberg, B., et al. (2004). Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics*, 45(2), 129-134.
- Narita, K., Murata, T., Hamada, T., Takahashi, T., Omori, M., Suganuma, N., et al. (2007). Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *Journal of Psychiatric Research*, 41(5), 418.
- Narrow, W. E., Regier, D. A., Rae, D. S., Manderscheid, R. W., & Locke, B. Z. (1993). Use of services by persons with mental and addictive disorders: Findings from the national institute of mental health epidemiologic catchment area program. *Archives of General Psychiatry*, 50, 95-107.
- Nicholson, A., Fuhrer, R., & Marmot, M. (2005). Psychological distress as a predictor of chd events in men: The effect of persistence and components of risk. *Psychosom Med*, 67(4), 522-530.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(3), 2763-2774.

- Nickels, M. W., Privitera, M. R., Coletta, M., & Sullivan, P. (2009). Treating depression: Psychiatric consultation in cardiology. *Cardiology Journal*, 16(3), 279-293.
- Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M., et al. (1998). Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: Results of the united kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (uk-heart). *Circulation Journal*, 98(15), 1510-1516.
- Oliver, K., & Cronan, T. (2002). Predictors of exercise behaviors among fibromyalgia patients. *Preventive Medicine*, 35(4), 383-389.
- Pachana, N. A., Woodward, R. M., & Byrne, G. J. (2007). Treatment of specific phobia in older adults. *Clin Interv Aging*, 2(3), 469-476.
- Pelland, M., Marchand, A., Lessard, M., Belleville, G., Chauny, J., Vadeboncoeur, A., et al. (2010 [Epub ahead of print]). Efficacy of 2 interventions for panic disorder in patients presenting to the ed with chest pain. *American Journal of Emergency Medicine*.
- Pelletier, R., Lavoie, K. L., Gordon, J., Arsenault, A., Campbell, T. S., & Bacon, S. L. (2009). The role of mood disorders in exercise-induced cardiovascular reactivity. *Psychosomatic Medicine*, 71(3), 301-307.
- Pepine, C. J. (2004). Ischemic heart disease in women: Facts and wishful thinking. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1727-1730.
- Phillips, A. C., Batty, G. D., Gale, C. R., Deary, I. J., Osborn, D., MacIntyre, K., et al. (2009). Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality. The vietnam experience study. *Psychosom Med*, 1-9.
- Piko, B. F., & Keresztes, N. (2006). Physical activity, psychosocial health, and life goals among youth. *Journal of Community Health*, 31(2), 136-145.
- Plotsky, P. M., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatric Clinics of North America*(21(2)), 293-307.
- Ponniah, K., & Hollon, S. D. (2009). Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: A review. *Depression and Anxiety*, 26(12), 1086-1109.
- Raven, P. B., Fadel, P. J., & Ogoh, S. (2006). Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Experimental Physiology*, 91(1), 37-49.
- Reynolds, R. M., & Walker, B. R. (2003). Human insulin resistance: The role of glucocorticoids. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 5(1), 5-12.
- Richardson, L. P., Davis, R., Poulton, R., McCauley, E., Moffitt, T. E., Caspi, A., et al. (2003). A longitudinal evaluation of adolescent depression and adult obesity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(8), 739-745.
- Rothenbacher, D., Hahmann, H., Wusten, B., Koenig, W., & Brenner, H. (2007). Symptoms of anxiety and depression in patients with stable coronary heart disease: Prognostic value and consideration of pathogenetic links. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 14(4), 547-554.

- Rovere, M. T. L., Bigger, J. J. T., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*, 351(9101), 478.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., Davidson, K. W., Saab, P. G., & Kubzansky, L. (2005). The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(5), 637-651.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. (1999). Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 99(16), 2192-2217.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23(1), 51.
- Saban, A., & Flisher, A. J. (2010). The association between psychopathology and substance use in young people: A review of the literature. *Journal of Psychoactive Drugs*, 42(1), 37-47.
- Sarkar, U., Ali, S., & Whooley, M. A. (2007). Self-efficacy and health status in patients with coronary heart disease: Findings from the heart and soul study. *Psychosomatic Medicine*, 69, 306-312.
- Schachinger, V., Britten, M. B., & Zeiher, A. M. (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101(16), 1899-1906.
- Sevincok, L., Buyukozturk, A., & Dereboy, F. (2001). Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(1), 68-71.
- Sheehan, D. V., Keene, M. S., Eaddy, M., Krulewicz, S., Kraus, J. E., & Carpenter, D. J. (2008). Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: Older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs*, 22(11), 963-973.
- Sheline, Y. I., Freedland, K. E., & Carney, R. M. (1997). How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease? *American Journal of Medicine*, 102, 54-59.
- Shibeshi, W. A., Young-Xu, Y., & Blatt, C. M. (2007). Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(20), 2021.
- Smith, B. J., McGorm, K. J., Weller, D., Burton, C., & Sharpe, M. (2009). The identification in primary care of patients who have been repeatedly referred to hospital for medically unexplained symptoms: A pilot study. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(3), 207-211.
- Smits, J. A., Rosenfield, D., Mather, A. A., Tart, C. D., Henriksen, C., & Sareen, J. (2010). Psychotropic medication use mediates the relationship between mood and anxiety disorders and obesity: Findings from a nationally representative sample. *Journal of Psychiatric Research*, *In press*.

- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & the Patient Health Questionnaire Primary Care Study, G. (1999). Validation and utility of a self-report version of prime-md: The phq primary care study. *Journal of the American Medical Association*, 282(18), 1737-1744.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F. V., 3rd, Hahn, S. R., et al. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The prime-md 1000 study. *Journal of the American Medical Association*, 272(22), 1749-1756.
- Statistics Canada. (2010). Mortalité: Liste sommaire des causes. from <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/84f0209x2007000-fra.pdf>
- Statistique Canada. (2009a). L'élaboration de la stratégie canadienne de santé cardiovasculaire et plan d'action. Pour un canada au cœur qui bat. Publié au mois de février 2009.
- Statistique Canada. (2009b). Mortalité: Liste sommaire des causes 2005. Publié en mars 2009.
- Strik, J. J. M. H., Lousberg, R., Cheriex, E. C., & Honig, A. (2004). One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(1), 59.
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Dube, S. R., Balluz, L. S., Gonzalez, O., Berry, J. T., et al. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling us adults. *General Hospital Psychiatry*, 30(2), 127-137.
- Suls, J., & Bunde, J. (2005). Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychological Bulletin*, 131(2), 260-300.
- Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., et al. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine*, 116(10), 682-692.
- Terzić, J., Grivennikov, S., Karin, E., & Karin, M. (2010). Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2101-2114.e2105.
- Thomas, S. A., Friedmann, E., Wimbush, F., & Schron, E. (1997). Psychological factors and survival in the cardiac arrhythmia suppression trial (cast): A re-examination. *American Journal of Critical Care*, 6(2), 116-126.
- Todaro, J. F., Shen, B.-J., Niaura, R., Spiro, A., & Ward, K. D. (2003). Effect of negative emotions on frequency of coronary heart disease (the normative aging study). *The American Journal of Cardiology*, 92(8), 901.
- Tsuji, H., Venditti, F. J. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L., et al. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The framingham heart study. *Circulation Journal*, 90(2), 878-883.
- Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: Systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22(7), 613-626.

- van Melle, J. P., de Jonge, P., Spijkerman, T. A., Tijssen, J. G., Ormel, J., van Veldhuisen, D. J., et al. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med*, 66(6), 814-822.
- Walcott-McQuigg, J. A. (2000). Psychological factors influencing cardiovascular risk reduction behavior in low and middle income african-american women. *Journal of National Black Nurses Association*, 11(1), 27-35.
- Wallston, K. A. (1992). Hocus-pocus, the focus isn't strictly on locus: Rotter's social learning theory modified for health. *Cognitive Therapy and Research*, 16(2), 183-199.
- Wang, P. S., Lane, M., Olfson, M., Pincus, H. A., Wells, K. B., & Kessler, R. C. (2005). Twelve-month use of mental health services in the united states: Results from the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 629-640.
- Watkins, L. L., & Grossman, P. (1999). Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *American Heart Journal*, 137(3), 453-457.
- Wei, L., MacDonald, T. M., & Walker, B. R. (2004). Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine*, 141(10), 764-770.
- Wei, L., MacDonald, T. M., Watson, A. D., & Murphy, M. J. (2007). Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: Observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 16, 385-392.
- Weiss, J. W., Mouttapa, M., Chou, C.-P., Nezami, E., Johnson, C., & Palmer, P. H., et al. (2005). Hostility, depressive symptoms, and smoking in early adolescence. *Journal of Adolescence*, 28(1), 49-62.
- Weitoft, G. R., & Rosen, M. (2005). Is perceived nervousness and anxiety a predictor of premature mortality and severe morbidity? A longitudinal follow up of the swedish survey of living conditions. *J Epidemiol Community Health*, 59, 794-798.
- Whitworth, J. A., Mangos, G. J., & Kelly, J. J. (2000). Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension*, 36(5), 912-916.
- Whitworth, J. A., Williamson, P. M., Mangos, G., & Kelly, J. J. (2005). Cardiovascular consequences of cortisol excess.[see comment]. *Vascular Health & Risk Management*, 1(4), 291-299.
- Whooley, M. A., & Simon, G. E. (2000). Managing depression in medical outpatients. *New England Journal of Medicine*, 343(26), 1942-1950.
- Yeragani, V. K., Pohl, R., Jampala, V. C., Balon, R., Ramesh, C., & Srinivasan, K. (2000). Increased qt variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Research*, 93(3), 225-235.
- Yeragani, V. K., Sobolewski, E., Igel, G., Johnson, C., Jampala, V. C., Kay, J., et al. (1998). Decreased heart period variability in patients with panic disorder: A study of holter ecg records. *Psychiatry Res*, 78, 89-99.

- Yeragani, V. K., Tancer, M., Seema, K. P., Josyulab, K., & Desai, N. (2006). Increased pulse-wave velocity in patients with anxiety: Implications for autonomic dysfunction. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(1), 25.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-952.